МИЛЛИМЕТРОВЫЕ ВОЛНЫ



В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

3 (43)
2006

В НОМЕРЕ:

КВЧ-излучение - способ предупреждающей анальгезии и профилактический подход к защите пациента от действия операционной травмы и последующего развития послеоперационного болевого синдрома

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС 47816 В КАТАЛОГЕ "РОСПЕЧАТЬ": ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ

МИЛЛИМЕТРОВЫЕ ВОЛНЫ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ



Выходит с 1992 года

Научно-практический журнал



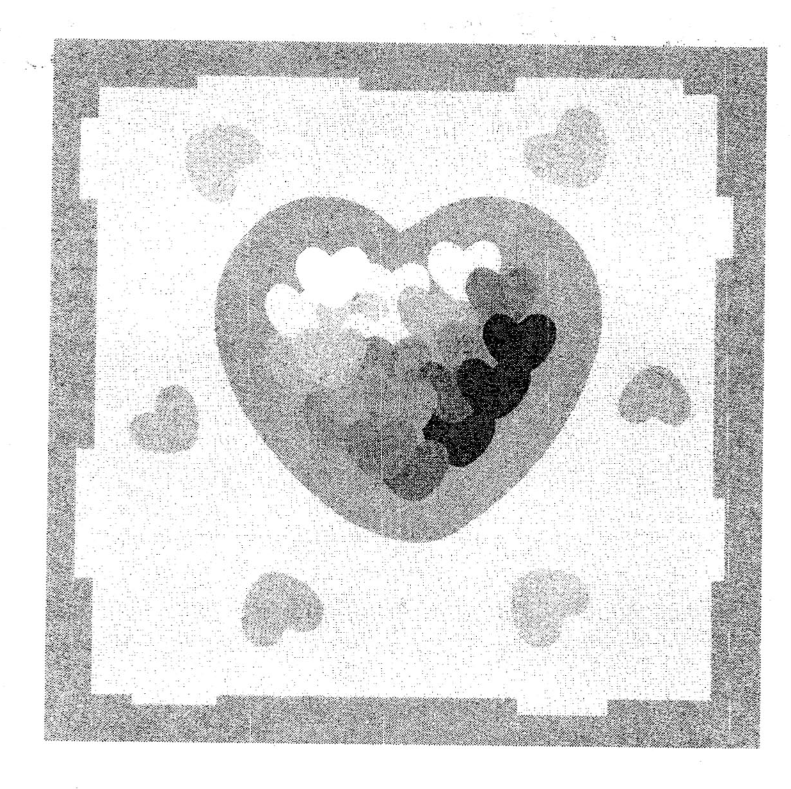
Навстречу 100-летнему юбилею академика Николая Дмитриевича Девяткова

Содержание

№ 3 (43) 2006

Учредитель: ЗАО «МТА-КВЧ»
Моховая ул., д.11, корп.7, Москва, К-9, ГСП-9, 103907
ИРЭ РАН для ЗАО «МТА-КВЧ»
Тел.: (095) 203-47-89
Факс: (095) 203-84-14
E-mail: ehf@cplire.ru

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации.
Свидетельство о регистрации № 0110708 от 27 мая 1993 г.
Лицензия на издательскую деятельность № 001995, серия ИД № 01887, код 221 от 30.05.2000 года.



Поздравляем нашу коллегу

из Ростовского научно-исследовательского

онкологического института

Жукову Галину Витальевну

с защитой докторской диссертации:

«Использование принципов активационной

терапии для повышения противоопухолевой

эффективности электромагнитных

воздействий в эксперименте»

Как создавалась установка для КВЧ-терапии "Явь"



Дедик Ю.В.

Ответ на вопрос, заключенный в заглавии, мог бы быть очень кратким: как один из результатов жизни и многогранной научной и организаторской деятельности академика АН СССР и РАН Николая Дмитриевича Девяткова [1]. И этого для знавших Николая Дмитриевича было бы достаточно, если бы не одно обстоятельство: "Явь" была первой установкой для КВЧ-терапии, которая получила признание медиков разных специальностей как простое и высокоэффективное лечебное средство и в бывшем СССР, и за рубежом. Поэтому, вероятно, читателю будет интересен "взгляд изнутри" на историю ее создания.

Грустно вспоминать и писать об ушедшем из жизни замечательном человеке. Но грусть эта светла, потому что с его именем ассоциируются самые лучшие человеческие качества. Он - светлая личность.

Судя по его воспоминаниям о детстве и юности, прошедшим на Вологодчине, он очень любил природу и ценил ее красоту. Наверное, отсюда одна из отличительных черт его характера - неиссякаемая доброжелательность к людям. Возможно, этим его качеством объясняется и то, что в середине 50-х годов (теперь уже прошлого века) Николай Дмитриевич в АН СССР возглавил новое научное направление "Медицинская электроника" – исследование по созданию и применению радиоэлектронной аппаратуры в биологии и медицине – во имя здоровья человека.

Кажется, Оноре Бальзаку принадлежат такие слова – "ключом к науке является вопросительный знак". Задавать вопросы природе – удел любознательных и неутомимых искателей и исследователей. Николай Дмитриевич отменно владел этим "ключом" и учил пользоваться им всех своих учеников и сотрудников А работать с ним – чутким, внимательным, доброжелательным и одновременно требовательным – было огромное удовольствие.

Одним из его верных учеников был Михаил Борисович Голант, с которым я проработал – и ничуть не сожалею об этом – начиная со своего инженерного диплома в 1955 г. и до кончины нашей лаборатории после "перестроечного" развала в 1995 г. С Михаилом Борисовичем было очень интересно работать, потому что он не любил и всячески избегал (когда ему навязывали "сверху") рутинного повторения пройденных путей и известных решений, всегда брался – и вовлекал в это сотрудников своей (и не только своей) лаборатории – за новое в решении научно-технических проблем. Работать подчас было очень трудно, но неизменно интересно. Нынче в политике это называется "асимметричный подход к решению проблем".

Итак, стараниями Н.Д. Девяткова медицинская электроника заняла почетное место в тематике НПО "Исток", в том числе – где-то после 1965 г. - и в нашей лаборатории, где до этого разрабатывались приборы КВЧ диапазона (ЛОВ-генераторы и ЛБВ-усилители). Учитывая определенные природные особенности КВЧ-диапазона электромагнитных колебаний, Н.Д. Девятков и М.Б. Голант высказали предположение о возможности специфического воздействия ЭМИ КВЧ на биологические структуры и организмы. Широким фронтом в различных организациях медико-биологического профиля начались исследования. Неофиту в делах КВЧ-терапии, чтобы бегло оценить громадный объем проведенных работ и значимость полученных результатов, доста-

точно для начала просмотреть библиографию по журналу "Миллиметровые волны в биологии и медицине [2]. К началу 1980-х годов сформировалось представление об определенном комплексе параметров ЭМИ КВЧ, необходимых и достаточных для осуществления КВЧ-терапии, уже активно шла проработка методов лечения ряда заболеваний. В 1982 г. Минздрав СССР дал разрешение на клиническую апробацию КВЧ-терапии. Для этого потребовалось портативное оборудование, легкое и удобное для работы в клинических условиях. Применявшееся до этого в исследовательских целях оборудование давало широкие возможности для экспериментов над разными объектами – от клеточных культур до человека, но было чрезвычайно громоздким. Например, перенести один только высоковольтный источник питания ЛОВ мог один здоровый мужчина или две достаточно крепенькие женщины.

В том же 1982 г. в НПО "Исток" была поставлена НИР "Создание малогабаритной установки для широкого использования ЭМК ММ диапазона длин волн в биологических и медицинских исследованиях" (шифр "Явь"), а в 1985 г. ОКР, целью которой было создание установки для КВЧ-терапии, пригодной к серийному заводскому производству – обе под моим непосредственным руководством как главного конструктора. Описывать здесь установку "Явь" нет необходимости, с разной степенью полноты это сделано многократно, и желающие могут найти достаточно подробные описания, например, в работах [3-5].

Здесь я остановлюсь на отдельных, часто довольно курьезных моментах в истории создания установки. ОКР была закончена в декабре 1986 г., шла приемка работы Госкомиссией. "Не навреди" - этот девиз требовал неукоснительного исполнения. На первом месте были требования по обеспечению: а) максимальной эксплуатационной надежности и простоты; б) безопасности. Пункт "а" обеспечивался схемным решением и конструктивными и технологическими изощрениями. Член Госкомиссии, проверявший "Явь" по пункту "б" на предмет электробезопасности, при первой встрече заявил, что его абсолютно не интересует, будет "Явь" лечить или нет, но если кого-то "убьет" электротоком, то пусть моя жена сушит мне сухари в дальнюю дорогу. Изуверские "на пробой" испытания "Явь" выдержала, но для пущей перестраховки снабдили ее клеммой для дополнительного наружного заземления (по моим наблюдениям, нынче в медицинском оборудовании этим полностью пренебрегают).

В соответствии с ГОСТом необходимо было показать, что "Явь" не излучает ничего, кроме требуемого ЭМИ КВЧ из рупора. Повезли ее в организацию, проверяющую любые электроприборы на отсутствие от них помех в радио-диапазоне. Точно не помню, но эта организация, кажется, называлась "Госкомитет по радиочастотам" – ГКРЧ. Принявший меня сотрудник, дабы продемонстрировать важность такой проверки, поставил на стол включенный радиоприемник "Спидола", рядом положил новинку тех времен – маленький калькулятор и начал нажимать его кнопочки. "Спидола" очень приятно по-птичьему застрекотала. На все манипуляции с "Явью" она презрительно молчала и, как мне показалось, к сожалению сотрудника ГКРЧ.

Серьезная проверка показала, что ничего другого сверх положенного излучения из рупора (в том числе и в КВЧ-диапазоне) "Явь" не выдает.

Выдержала "Явь" и прочие испытания, в том числе, климатические и даже на механическую прочность (говоря о серьезности испытаний, необходимо помнить об основном – оборонном – профиле деятельности НПО "Исток"). Кстати, почему "Явь" называется "установка", а не более благозвучно "аппа-

рат"? Слово "установка" лично для меня ассоциируется с телесеансами Кашпировского, мрачно дававшего "установку" на похудение, исправление или полное отсыхание чего-нибудь лишнего. Но серьезная причина здесь, конечно же, в другом.

Дело в том, что соответствующие ГОСТы применительно к "аппарату" даже гражданского назначения, предусматривали настолько жесткие механические и климатические требования, что для соответствия им пришлось бы существенно усложнять конструкцию.

После успешного проведения Госиспытаний, перед отправкой документов в МЭП СССР, необходима была подпись дирекции НПО "Исток". Начальство заявило, что подпишет при условии, что на своем заводе при НПО "Исток" установка осваиваться в производстве не будет! Срочные поиски производственной базы привели на Московский приборостроительный завод (полупроводниковая тематика на бывшем часовом заводе). Согласились, освоили и начали выпускать – для лечения элитных скаковых лошадей! Лечили, и весьма успешно.

В 1987 г. Минздрав СССР дал разрешение на применение КВЧ-терапии в клинической практике. Лаборатория М.Б. Голанта, чтобы не прерывать клинические исследования, продолжала выпуск установок по, так называемой, "лабораторной" технологии (в ней было много ручного – слесарного – труда).

В начале 1987 г. удалось пробить финансирование подготовки заводского производства установок "Явь". Переработали конструкцию установки применительно к прогрессивным заводским технологиям. В частности, была полностью переконструирована волноводная "начинка" "Яви" по принципу детского конструктора – волноводные блоки легко собирались на винтах из простых в изготовлении взаимозаменяемых узлов [6]. Металлорежущую обработку в значительной мере заменили штамповкой и выдавливанием, трудоемкую механическую полировку деталей контрольного резонатора – электрохимической полировкой.

В короткие сроки было создано и укомплектовано оборудование для сборки, настройки, тренировочного прогона и периодических испытаний установок. Было успешно налажено в НПО собственное производство диодов для ЛПД-генераторов на рабочие частоты "Яви", а до этого перебивались нерегулярными поставками с других предприятий, и в лаборатории "вылизывали" каждый генератор.

Любопытный штрих! Все эти работы велись в тесном контакте с технологами завода и специалистами других подразделений НПО и все они с искренней доброжелательностью сотрудничали с нашей лабораторией. Может быть потому, что "слухами земля полнится", а к этому времени многие сотрудники НПО приходили к нам в лабораторию подлечиваться "Явью" и испытали благотворное воздействие КВЧ-терапии.

Не обошлось и в этот период без препон и курьезов. Так, для повышения надежности и долговечности установки, волноводные узлы и конструктивные элементы – по аналогии с изделиями военного назначения – покрывались серебром (за рубежом чаще использовали золото). Министерство категорически запретило нам применять для этой цели серебро в "изделии гражданского назначения". Попытки убедить "чиновных дам" в абсурдности этого запрета ссылкой на обилие дешевых серебряных побрякушек в ювелирных магазинах не дали результата. Пришлось внепланово и срочно искать совместно с химиками другие способы климатической защиты волноводных элементов и узлов, в частности, контрольного резонатора – "камертона", по которому медицинский работник мог бы проверять наиболее важный эксплуатационный параметр – рабочую частоту. Вполне приемлемыми

оказались акриловые лаки, дающие тонкослойное, равномерное покрытие с высокими диэлектрическими характеристиками [7]. Правда, когда дело все-таки дошло до серийного производства "Яви", то о министерском запрете как-то "забыли".

Был еще наложен запрет на применение капсулированного диода (предназначенного для спецоборудования) в устройстве контроля рабочих параметров установки. Он обеспечивал значительно большую эксплуатационную надежность по сравнению с обычно рекомендовавшимся ДБШ. После долгих уговоров удалось получить временное разрешение, которое после кризисных пертурбаций перешло в постоянное.

В 1988 г. объявилось очень серьезное предприятие, пожелавшее освоить производство "Яви", – Пензенский приборостроительный завод (ППЗ). До этого были другие интересующиеся, но очень далекие от техники КВЧ-диапазона.

Цветы конверсии пробивались из засыхающего тяжелого грунта! Бригада специалистов ППЗ во главе с Александром Иосифовичем Колмыковым скрупулезно ознакомилась с результатами клинической апробации и всей технической документацией на "Явь" и запросила последнюю для изготовления пробной партии, что и было блестяще исполнено. Это ускорило "созревание" дирекции нашего завода для принятия окончательных решений, и начавшееся сразу на двух заводах производство быстро достигло максимума (до 200 штук в месяц). Серийную сборку ЛПД-генера-торов (для двух заводов) организовал опытнейший производственник Феликс Михайлович Шапиро, а сборку установок в НПО "Исток" Александр Сергеевич Федоров. Считаю своим приятным долгом назвать имена этих специалистов.

Начиная с 1988 г. расширение фронта работ, как по апробированным методикам, так и по охвату новых нозологических форм было обусловлено в первую очередь всесторонней научной, пропагандистской и учебной работой ВНК "КВЧ", а затем Медико-технической ассоциацией "КВЧ", возглавляемой профессором Олегом Владимировичем Бецким. Научным руководителем был Н.Д. Девятков.

Обширные положительные результаты этой работы подтвердили правильность выбора комплекса эксплуатационных параметров и надежность работы установки "Явь". Одновременно выявились и недостатки, в первую очередь конструктивные и дизайнерские. К тому же кризисная ситуация 90-х годов начала резко тормозить сбыт, а за ним и производство.

В связи с этим был проведен ряд принципиальных усовершенствований – введен разработанный М.Б. Голантом "дробный" режим, автоматизирована схема контроля эксплуатационных пара-метров, разработан вариант установки с выносной облучающей головкой и различными аппликаторами.

Автор на свой страх и риск сконструировал и с помощью верных сотрудников изготовил компактную действующую модель прибора в виде пузатенькой бутылочки от болгарской "Плиски", со штативом, управляемым одной (!) ручкой. Модель была рассчитана на пластиковую "одежду" с учетом отлаженной в НПО "Исток" технологической базы по изготовлению термосов (нам даже зарплату термосами выдавали – "издержки" конверсии!). Модель была показана дирекции в полном составе, но – увы! – ничто уже не остановило кризисный обвал. Понятие "капиталистического" менеджмента еще не прижилось в головах. Где-то около 1995-96 гг. НПО "Исток" свернуло производство установок "Явь" и отдало их на сторону – "родная мать бросила дитяти на чужом крыльце"...

Пензенские товарищи – честь им и хвала! – продолжают и поныне производство и совершенствование аппарату-

ры для КВЧ-терапии и сумели организовать ее широкое применение по программе оздоровления населения в своем регионе.

"Явь" была первым массовым, широко используемым терапевтическим КВЧ-аппаратом. Но жизнь многообразна, появились и размножились, как и положено, последователи и конкуренты. По пройденному "Явью" широкому полю одни приборы и приборчики протоптали себе в жизнь устойчивую дорожку, другие – обманчивую тропочку... Но главное – КВЧ-терапия прочно утвердилась в жизни!

Вернусь к грустному, но светлому. Результатом жизни и деятельности такого человека, как Николай Дмитриевич Девятков, для сотрудничавших с ним и просто соприкасавшихся по жизни людей становится более глубокое познание окружающего мира и самих себя, познание, хоть немного возвышающее над сутолокой и суетой повседневности, делающее жизнь более интересной и полной.

В заключение поделюсь одним дилетантски-поверхностным наблюдением. Откройте, читатель, любую достаточно серьезную книгу по молекулярной биологии или по биофизике и найдите изображения митохондрий. Их ведь называют "энергетическими станциями" ядерных клеток, снабжающими организм энергией, заключенной в молекулах АТФ. Внимательно всмотритесь во внутреннюю структуру разных митохондрий. Это – гребни и кристы внутренней мембраны митохондрий, несущие электрические заряды протекающих там процессов метаболизма. А теперь сравните это с видами колебательных систем разных приборов СВЧ и особенно КВЧ диапазонов – резонансными системами магнетронов, разнообразными замедляющими системами ЛОВ, ЛБВ и другими (специалисту-электронщику это сделать легко). Сходство структур удивительное! Очень хочется думать – особенно с учетом возможно происходящих в клеточных структурах акустоэлектрических колебаний – что это не только поверхностное сходство. Ведь люди часто, совсем не осознавая этого, повторяют в том или ином виде то, что уже создано Природой.

Вот так, коснувшись "... до всего слегка, с ученым видом знатока..." заканчиваю. Точка.

Литература

1. Девятков Н.Д. Воспоминания, М., ЗАО ИПРЖР, 1998.
2. Миллиметровые волны в биологии и медицине (библиография), М., ЗАО "МТА-КВЧ", 1993 г., 1996 г., 2003 г.
3. Дедик Ю.В., Кругляков Н.А., Реброва Т.Б., Федоров А.С., Янченко С.Г. Малогабаритная экспериментальная терапевтическая установка для лечения СВЧ облучением, - Электронная техника, серия "Электроника СВЧ", 1984, с. 61.
4. Дедик Ю.В. Установка для КВЧ-терапии "Явь-1" – Электронная промышленность, №2, 1988, с. 53.
5. Дедик Ю.В. Установка КВЧ-терапии "Явь-1" – Избранные вопросы КВЧ-терапии в клинической практике, Информационный сборник 1991, №4, вып.61, М., ВНК "КВЧ", МО СССР, с. 161-165
6. Дедик Ю.В., Бакаушина Г., Маслихин В.А., Храпко А.М., Янченко С.Г. Элементы волноводного КВЧ-тракта для малогабаритной терапевтической установки – Электронная техника, серия "Электроника СВЧ", вып.5, 1986, с. 18-22.
7. Дедик Ю.В., Морозова Л.А., Поручникова Н.А., Янченко С.Г. Медный высокодобротный резонатор КВЧ-диапазона – Электронная техника, серия Электроника СВЧ", вып.9, 1990, с. 50-52.

Механизмы антиноцицептивного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты



Чуян Е.Н., Джелдубаева Э.Р.

Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина

Исследована роль эндогенных опиоидных пептидов, серотонина, мелатонина, дофамин- и норадренергической систем в механизмах антиноцицептивного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты.

Одним из перспективных немедикаментозных методов обезболивания является использование электромагнитного излучения (ЭМИ) крайне высокой частоты (КВЧ). Так, в наших предыдущих исследованиях показано выраженное антиноцицептивное действие низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ при экспериментально вызванных тонической, висцеральной и острой термической боли, что свидетельствует в пользу определенной универсальности анальгетического действия ЭМИ КВЧ на организм при болевых стрессах различной этиологии [1]. Однако не изученными остаются механизмы данного феномена.

Исследования последних лет по изучению механизмов обезболивания продемонстрировали наиболее важную роль опиоидных и моноаминовых механизмов, к которым относятся дофамин- (ДА), серотонин- (СТ) и норадренергические (НА) системы организма [2-4]. Кроме того, известно, что мелатонин (МТ) – основной эпифизарный гормон, являясь универсальным синхронизатором эндогенных биологических ритмов, модулирует активность СТ-, ДА-, опиоидергических систем мозга [5, 6] и участвует в организации болевой чувствительности [5]. В наших предыдущих работах [7] показано, что под влиянием низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ происходит увеличение концентрации МТ в сыворотке крови, что имеет большое значение в антистрессорном, иммуностимулирующем и синхронизирующем действии ЭМИ КВЧ.

В связи с вышеизложенным целью данного исследования явилось установление основных механизмов антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ (7,1 мм, 0,1 мВ/см^2) при экспериментально вызванной тонической боли у крыс.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели было проведено шесть серий экспериментов (рис. 1).

Исследования выполнены на взрослых белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 грамм (n = 110), полученных из питомника научно-исследовательского института биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Для экспериментов отбирали животных со средним уровнем двигательной активности и низкой эмоциональностью, определяемых в тесте «открытого поля», которые, согласно нашим [8] и литературным данным [9], преобладают в популяции, поэтому можно утверждать, что именно у этих животных развивается наиболее типичная реакция на любое воздействие.

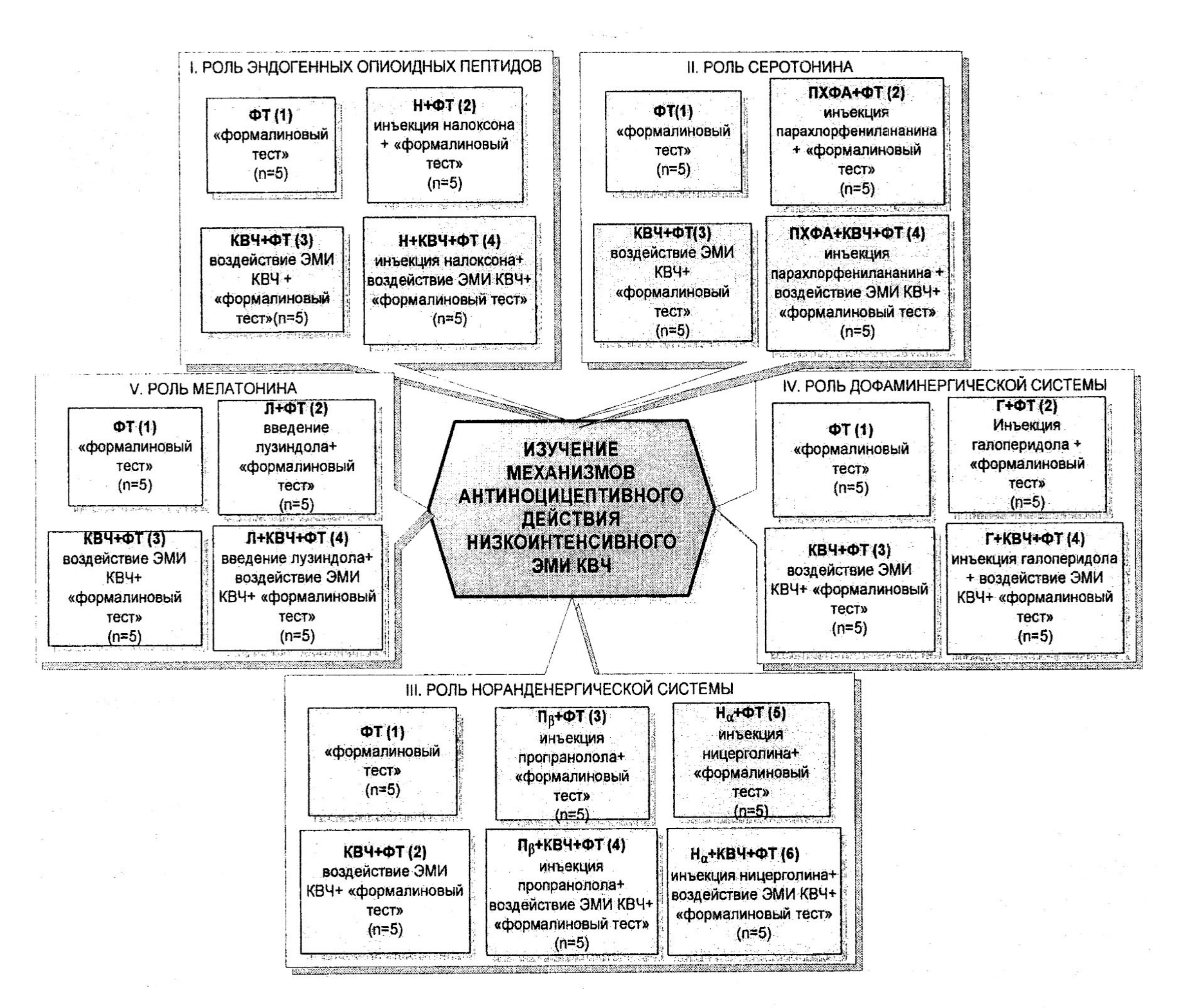


Рис. 1. Схема организации экспериментальных исследований по изучению механизмов антиноцицептивного действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ), где ФТ – «формалиновый тест», КВЧ – воздействие ЭМИ КВЧ; Н – внутрибрюшинная инъекция блокатора опиоидных рецепторов налоксона; ПХФА – внутрибрюшинная инъекция ингибитора синтеза серотонина DL-парахлорфенилананина; Г – внутрибрюшинная инъекция блокатора дофаминергических рецепторов галоперидола; $П_β$ – внутрибрюшинная инъекция блокатора β-адренергических рецепторов пропраналола, $Н_α$ – внутрибрюшинная инъекция блокатора α-адренергических рецепторов ницерголина; Л – внутрибрюшинная инъекция блокатора мелатониновых рецепторов лузиндола

Болевой стресс моделировали в "формалиновом тесте" (ФТ) путём подкожной инъекции 5%-ного раствора формалина (0,08 мл на 100 грамм веса) в дорсальную поверхность стопы задней конечности крыс [10]. После инъекции формалина каждую крысу возвращали в свою клетку и с помощью специальной авторской компьютерной программы регистрировали продолжительность болевой (лизание пораженной конечности) и неболевых (двигательная активность и пассивное поведение) поведенческих реакций в течение 60-ти минут наблюдения. Продолжительность двигательной активности оценивалась по сумме времени перемещения животных по клетке и времени, затраченного животными на принятие пищи и груминг, а пассивного поведения – по сумме времени, затраченного животными на сон и покой.

Задачей первой серии экспериментов явилось исследование роли сис-

темы эндогенных опиоидных пептидов (ОпП) в механизме антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ. Экспериментальных животных разделили на четыре равноценных групп по пять особей в каждой (рис. 1). Крыс первой группы подвергали изолированному ФТ. Животным второй (Н+ФТ) и четвертой (Н+КВЧ+ФТ) групп за 15 минут до экспериментальных воздействий (болевой стресс, воздействие ЭМИ КВЧ) внутрибрюшинно вводили растворенный в физиологическом растворе налоксон («Sigma», США). Данный препарат является ((-)-17-аллил-4,5(-эпокси-3,14-дигидроксиморфин-6-он) гидрохлорида дигидратом, принадлежит к группе неселективных блокаторов всех субтипов опиоидных рецепторов (ОпР), устраняет центральное и периферическое действие ОпП, включая эндогенные эндорфины, проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. После парентерального введения налоксон быстро распределяется по организму, период его полувыведения во взрослом организме составляет от 30 до 81 минуты (в среднем 64±12 минуты) [11]. Крысам первой (ФТ) и третьей (КВЧ+ФТ) групп подкожно вводился эквивалентный объем физиологического раствора (0,9 % раствор NaCl). Непосредственно перед ФТ животные третьей (КВЧ+ФТ) и четвертой (Н+КВЧ+ФТ) групп дополнительно подвергались превентивному воздействию ЭМИ КВЧ с помощью терапевтического генератора «КВЧ. РАМЕД-ЭКСПЕРТ – 01» с длиной волны 7,1 мм (частота излучения – 42,3 ГГц) и плотностью потока мощности 0,1 мВт/см^2, изготовленного Центром радиофизических методов диагностики и терапии «РАМЕД» Института технической механики НАНУ, г. Днепропетровск (регистрационное свидетельство № 783/99 от 14.07.99, выданное КНМТ МОЗ Украины о праве на применение в медицинской практике в Украине). Воздействие осуществлялось по 30 минут на затылочно-воротниковую область [12]. Животных остальных экспериментальных групп подвергали мнимому воздействию ЭМИ КВЧ («плацебо») той же локализации и продолжительности, однако, генераторы были отключены от сети питания.

Во второй серии экспериментов по изучению роли СТ в механизме антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ при экспериментально вызванной тонической боли экспериментальных животных также разделили на четыре равноценных группы по пять особей в каждой (рис. 1). Животных первой группы подвергали только инъекции формалина (ФТ). У крыс второй (ПХФА+ФТ) и четвертой (ПХФА+КВЧ+ФТ) групп вызывали ингибирование синтеза СТ с помощью внутрибрюшинной инъекции растворенного в физиологическом растворе DL-парахлор-фенилаланина (ПХФА) («Sigma», США). Данный препарат вводили из расчета 300 мг/кг [3, 13]. Известно, что данный препарат вызывает изменение обмена СТ как в периферической нервной системе, так и в нейронах головного и спинного мозга [3, 14]. Крысам первой (ФТ) и третьей (КВЧ+ФТ) групп внутрибрюшинно вводили эквивалентный объем физиологического раствора (0,9 % раствор NaCl). Эксперименты проводились через 72 часа после введения препаратов [15]. Животных третьей (КВЧ+ФТ) и четвертой (ПХФА+КВЧ+Ф) групп непосредственно перед инъекцией формалина подвергали воздействию ЭМИ КВЧ.

Для выявления роли НА-ергической системы в механизме антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ при экспериментально вызванной тонической боли была проведена третья серия исследований (рис. 1), в которой экспериментальных животных разделили на шесть равноценных групп по пять

особей в каждой. Всех животных подвергали воздействию болевого стресса в ФТ. У животных третьей ($П_β$+ФТ) и четвертой ($П_β$+КВЧ+ФТ) групп за 1 час до болевого теста блокировали β-адренергические рецепторы путем внутрибрюшинного введения растворенного в физиологическом растворе пропранолола ($П_β$) (ООО «Фармакологическая компания «Здоровье», Украина). Данный неселективный β-адреноблокатор характеризуется низкой биодоступностью (количество активного вещества, которое всасывается из места введения из лекарственной формы в системный кровоток и достигнет места действия) – всего 10–30%, периодом полувыведения 3-5 часов [16, 17]. Препарат вводился из расчета 5 мг на 1 кг веса животного [3]. У крыс 5-й ($Н_α$+ФТ) и 6-й ($Н_α$+КВЧ+ФТ) групп путем внутрибрюшинной инъекции раствора ницерголина ($Н_α$) («Pharmacia», Италия), синтетического производного алкалоидов спорыньи с присоединенным бромзамещенным остатком никотиновой кислоты, имеющего период полураспада около 8 ч [18], вызывали блокирование α-адренергических рецепторов. Препарат вводили внутрибрюшинно из расчета 1,25 мг на 1 кг веса животного за 1 час до инъекции формалина. Крысам первой (ФТ) и второй (КВЧ+ФТ) групп внутрибрюшинно вводили эквивалентный объем физиологического раствора (0,9 % раствор NaCl). Непосредственно перед болевым тестом крыс второй (КВЧ+ФТ), четвертой ($П_β$+КВЧ+ФТ) и шестой ($Н_α$+КВЧ +ФТ) групп подвергали воздействию ЭМИ КВЧ.

Для оценки вклада ДА-ергической системы в механизм анальгетического действия ЭМИ КВЧ была проведена четвертая серия исследований (рис. 1), в которой экспериментальных животных разделили на четыре равноценные группы (n=5). У животных второй (Г+ФТ) и четвертой (Г+КВЧ+ФТ) групп блокирование дофаминергических рецепторов вызывали внутрибрюшинной инъекцией препарата галоперидола (Г) («Гедеон Рихтер», Будапешт, Венгрия). Известно, что данный препарат, относящийся к производным бутирофенона, является антагонистом ДА-вых рецепторов в ЦНС. Отмечаются также некоторые проявления блокады α-адренорецепторов вегетативной нервной системы. Биодоступность данного препарата составляет 60-70 %. Галоперидол на 90% связывается с белками плазмы, а 10% представляют собой свободную фракцию. Отношение концентраций Г в эритроцитах в плазме составляет 1:12. Поэтому данный препарат имеет тенденцию к кумуляции в тканях. Период полувыведения из плазмы после орального применения составляет в среднем 24 (12-37) часа, после внутримышечного введения – в среднем 21 ч (17-25 ч), внутривенного – 14 часов (10-19 ч). Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер [19]. Галоперидол вводился из расчета 1,25 мг на 1 кг веса животного за 60 минут до тестирования. Крысам первой (ФТ) и третьей (КВЧ+ФТ) групп за 60 минут до ФТ внутрибрюшинно вводили эквивалентный объем физраствора. Предварительному КВЧ-воздействию подвергали животных третьей (КВЧ+ФТ) и четвертой (Г+КВЧ+ФТ) групп.

В пятой серии экспериментов, задачей которой явилось выявление роли МТ в механизме антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ при тонической боли у крыс, экспериментальных животных разделили на четыре равноценные группы по пять особей. У животных второй (Л+ФТ) и четвертой (Л+КВЧ+ФТ) групп МТ-вые рецепторы блокировали внутрибрюшинным введением растворенного в физиологическом растворе лузиндола (Л) («Sigma», США). Данный препарат (N-ацетил-2-бензилтриптамин) является специфическим антагонистом М1 МТ-вых рецепторов. Лузиндол, растворен-

ный в этиловом спирте, был введен из расчета 5 мг на 1 кг веса животного за 60 минут до инъекции формалина [20, 21]. Крысам первой (ФТ) и третьей (КВЧ+ФТ) групп внутрибрюшинно вводили эквивалентный объем физиологического раствора (0,9 % раствор NaCl). Непосредственно перед болевым тестом крыс второй (КВЧ+ФТ) и четвертой (Л+КВЧ+ФТ) групп подвергали воздействию ЭМИ КВЧ.

Учитывая тот факт, что у грызунов болевой порог в течение суток варьирует [22], эксперименты проводились в одно и то же время светлой половины суток (с 9.00 до 11.00 часов).

После проверки данных на закон нормального распределения обработку и анализ экспериментальных данных проводили с помощью параметрических методов. В качестве критерия оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали t-критерий Стьюдента. Обработка результатов осуществлялось на ПК с использованием стандартных статистических программ.

Для сравнительного анализа анальгетической эффективности низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ на фоне введения препаратов, блокирующих различные типы рецепторов, введена формула:

$$A_э = 100 - \frac{\tau_{экс}}{\tau_б} \cdot 100,$$

где $A_э$ – анальгетическая эффективность экспериментального воздействия, $\tau_б$ –продолжительность болевой реакции у крыс контрольной группы, подвергнутых изолированному действию болевого фактора, $\tau_{экс}$ – продолжительность болевой реакции у крыс, подвергнутых дополнительному экспериментальному воздействию.

Эксперименты проводились с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Постановления первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001).

Результаты и их обсуждение

1. Влияние воздействия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ на продолжительность поведенческих реакций в «формалиновом тесте»

Как показали результаты исследования, введение раствора формалина вызывало у крыс бурную реакцию лизания пораженной конечности общей продолжительностью 909,00±22,23 с за 60 минут наблюдения. В наших исследованиях у животных первой группы (ФТ) в ответ на инъекцию формалина развивалась типичная двухфазная болевая реакция (рис. 2), что согласуется с литературными данными [10, 23]. Первая фаза болевой реакции регистрировалась в течение первых десяти минут наблюдения, а ее продолжительность составила 144,00±7,70 с. Известно, что данная ранняя фаза, длящаяся первые 5-10 минут после инъекции, обусловлена возникновением компонента острой боли ФТ и связана в основном с прямой активацией тонких немиелиновых С-волокон, большинство из которых передает импульсацию от болевых рецепторов. Через 10 минут наблюдалось развитие второй фазы, продолжительность которой составила 765,00±26,17 с. Вторая фаза ФТ длилась более часа, т.е. полного угасания болевой реакции к концу наблюдения не происходило. Вторая тоническая фаза является результатом развития воспалительного процесса в периферических тканях и изменений функций задних рогов серого вещества спинного мозга, где лежат нейроны болевых восходящих путей [24] и, по существу, является тоническим компонентом болевой поведенческой реакции.

Продолжительность двигательной активности у животных первой группы (ФТ) составила 173,33±36,42 с (реакции бега – 136,83±24,41 с, груминга – 34,67±10,79 с, приема пищи – 1,83±1,23 с), а пассивного поведения – 2533,80±76,97 с.

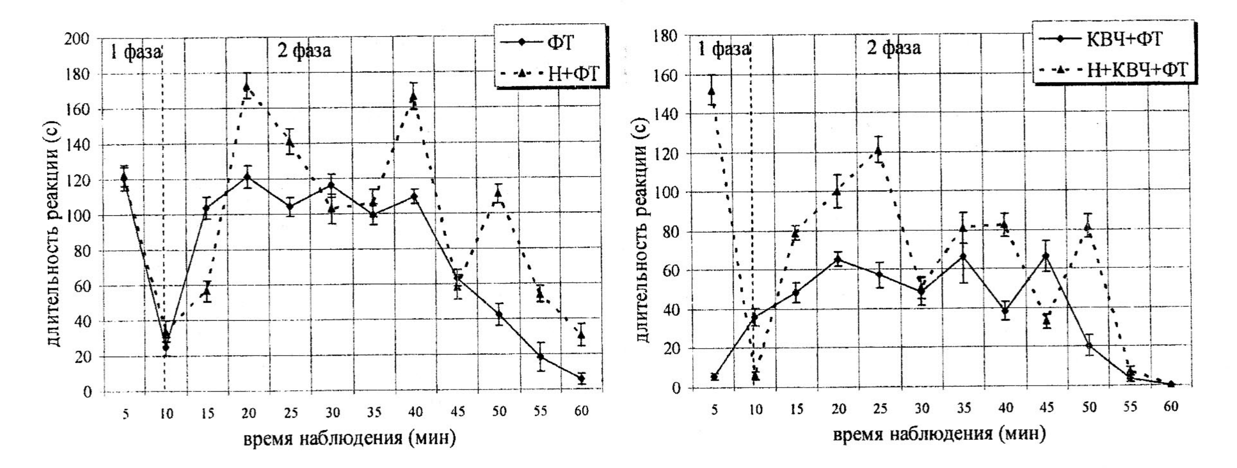


Рис. 2. Динамика болевой поведенческой реакции у крыс в «формалиновом тесте» (ФТ) на фоне предварительного введения налоксона (Н+ФТ), воздействия электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ+ФТ) и их комбинации (Н+КВЧ+ФТ)

При предварительном воздействии ЭМИ КВЧ у животных наблюдались достоверные изменения длительности болевой и неболевых поведенческих реакций относительно значений соответствующих показателей у животных первой группы (ФТ). Так, общая продолжительность болевой реакции уменьшилась 46,12 % ($p<0,01$). Причем изменилась не только продолжительность первой острой фазы ФТ (уменьшилась на 71,18 % ($p<0,001$)), но и ее динамика. Длительность второй тонической фазы болевой реакции также значительно уменьшилась на 41,46 % ($p<0,01$) по сравнению со значением данного показателем у животных первой группы (ФТ) (рис. 2). Анальгетическая эффективность воздействия ЭМИ КВЧ составила 50,40 % (первой фазы – 71,51 %, второй фазы – 45,24 %) (рис. 3).

Анализ продолжительности неболевых поведенческих реакций показал, что длительность двигательной активности у крыс третьей группы повысилась в 3,56 раза ($p<0,001$) (реакции бега – в 2,73 раза ($p<0,001$), груминга – в 6,21 раза ($p<0,001$), принятия пищи – в 15,49 раза ($p<0,001$)), а пассивного поведения, напротив, имела тенденцию к уменьшению (на 0,83 %; $p>0,05$) относительно значений данных показателей у крыс первой группы (ФТ) (рис. 4). Таким образом, *воздействие ЭМИ КВЧ значительно уменьшает продолжительность болевой реакции животных в ФТ и увеличивает продолжительность двигательной активности, что способствует снижению эмоциональной реакции страха, развитию адаптивного поведения и свидетельствует об антиноцицептивном действии этого физического фактора, что согласуется с нашими предыдущими исследованиями* [1, 12].

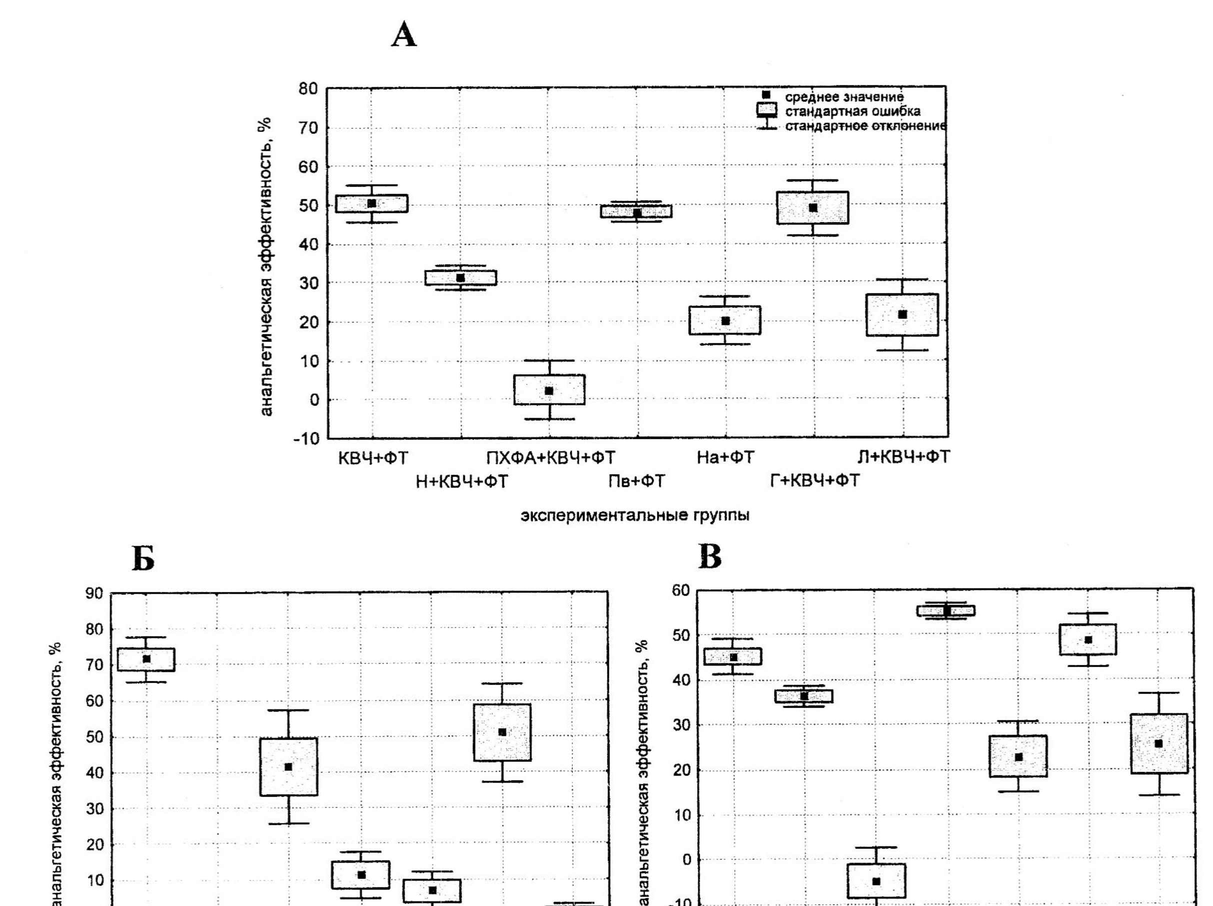


Рис. 3. Сравнение анальгетической эффективности (в %) низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ) (общей продолжительности (А), первой (Б) и второй (В) фаз болевой реакции) на фоне предварительного введения налоксона (Н), DL-парахлорфенилаланина (ПХФА), пропранолола (Пβ), ницерголина (Нα), галоперидола (Г) и лузиндола (Л) при экспериментально вызванных тонической боли.

2. Исследование роли системы эндогенных опиоидных пептидов в механизмах антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ

Как показали результаты исследования, при предварительной внутрибрюшинной инъекции налоксона – антагониста ОпР – у животных второй группы (Н+ФТ) отмечалось увеличение общей продолжительности болевой реакции на 25,78 % ($p<0,01$) (длительности первой острой фазы – на 8,56 % ($p>0,05$), второй тонической фазы – на 28,97 % ($p<0,02$)) относительно значений у животных, подвергнутых только инъекции формалина (рис. 2).

Анализ продолжительности неболевых поведенческих реакций показал, что длительность двигательной активности имела тенденцию к увеличению, тогда как продолжительность пассивного поведения уменьшилась на 11,45 % ($p<0,05$) относительно значений данных показателей у крыс первой группы (ФТ) (рис. 4).

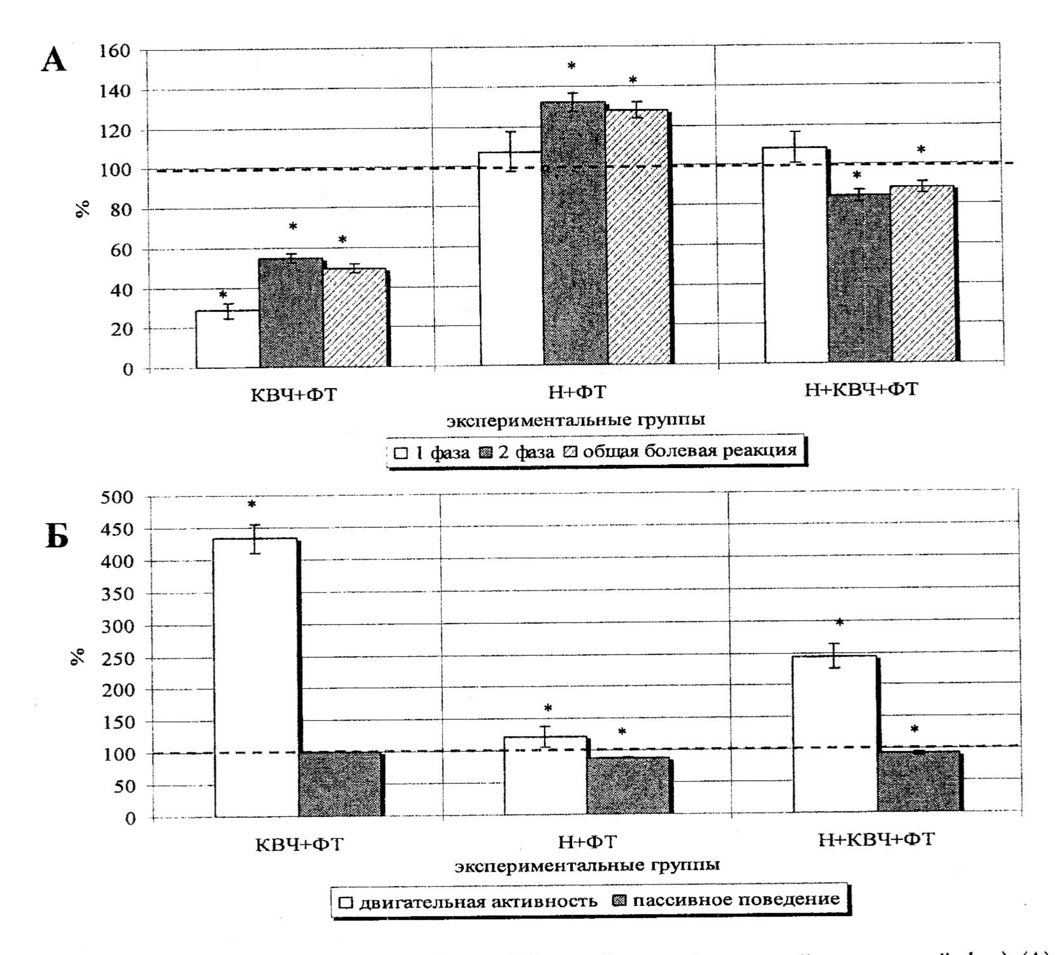


Рис. 4. Изменение продолжительности болевой (первой острой и второй тонической фаз) (А) и неболевых (двигательной активности и пассивного поведения) (Б) поведенческих реакций у крыс в «формалиновом тесте» (ФТ) на фоне предварительного воздействия электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ), введения налоксона (Н) и их комбинации (в % относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора, принятого за 100 %).

Примечание: *– достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора.

Следовательно, у крыс второй группы (Н+ФТ) на фоне инъекции налоксона произошло увеличение проявлений болевого стресса, что доказывает важную роль эндогенных ОпП в обеспечении анальгетического действия и согласуются с результатами других исследований [25-27].

На фоне инъекции налоксона воздействие ЭМИ КВЧ у животных четвертой группы (Н+КВЧ+ФТ) вызвало увеличение продолжительности болевой реакции на 60,44 % ($p<0{,}001$) (длительность первой острой фазы – на 280,72 % ($p<0{,}001$), второй тонической – на 40,29 % ($p<0{,}01$)) по сравнению со значениями у крыс третьей группы (КВЧ+ФТ), которые также подвергались КВЧ-воздействию, но без превентивного введения налоксона (рис. 4). При этом продолжительность болевой реакции приближалась к таковой у крыс, подвергнутых изолированному действию болевого фактора (ФТ): длительность первой острой фазы увеличилась на 9,72 % ($p>0{,}05$), а второй тонической – на 17,87 % ($p<0{,}05$) относитель-

но значений у животных в первой группе (ФТ).

Анализ длительности неболевых поведенческих реакций показал, что продолжительность двигательной активности увеличилась на 144,51 % ($p<0,001$) относительно значений у животных первой группы (ФТ), однако была меньше на 43,55 % ($p<0,001$) значений данного показателя у крыс третьей группы (КВЧ+ФТ). Длительность пассивного поведения у животных четвертой группы имела тенденцию к увеличению относительно значений этого показателя как у животных первой (ФТ), так и третьей групп (КВЧ+ФТ) (рис. 4).

Таким образом, введение налоксона при экспериментальной тонической боли у крыс вызвало уменьшение анальгетического эффекта КВЧ-воздействия на 19,13 % ($p<0,01$) (рис. 3). Причем анальгетическая эффективность первой фазы болевой реакции у крыс этой группы уменьшалась относительно таковой у крыс, подвергнутых только КВЧ-воздействию (КВЧ+ФТ) на 73 % ($p<0,001$) и составила –1,49 %, что свидетельствует об отсутствии антиноцицептивного эффекта ЭМИ КВЧ на фоне блокады ОпП. Однако анальгетическая эффективность второй тонической фазы уменьшилась незначительно (на 8,92 %; $p<0,05$).

Данный факт изменения продолжительности болевой и неболевых поведенческих реакций в ФТ можно расценить как *доказательство участия системных эндогенных ОпП в механизме антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ при тоническом болевом стрессе, что особенно выражено в реализации первой острой фазы болевой реакции.*

3. Исследование роли серотонинергической системы в механизмах антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ

Как показали результаты исследования, при дополнительной внутрибрюшинной инъекции ПХФА – ингибитора синтеза СТ – у животных второй группы (ПХФА+ФТ) отмечалось увеличение общей продолжительности болевой реакции на 28,53 % ($p<0,05$) относительно значений у животных, подвергнутых только инъекции формалина. Длительность первой острой фазы ФТ имела тенденцию к уменьшению на 18,58 % ($p>0,05$), однако, продолжительность второй тонической фазы увеличилась на 37,29 % ($p<0,05$) по сравнению с данными показателями у крыс первой группы (ФТ) (рис. 5).

У животных этой группы изменилась продолжительность и неболевых поведенческих реакций. Так, общая длительность двигательной активности уменьшилась на 34,38 % ($p<0,05$) (продолжительность реакции бега уменьшилась на 44,28 % ($p<0,01$), а приема пищи, напротив, увеличилась на 63,64 % ($p<0,01$)). Продолжительности пассивного поведения и реакции груминга достоверно не изменились по сравнению со значениями соответствующих показателей у крыс первой группы (ФТ) (рис. 5). Эти данные свидетельствуют о том, что под влиянием ПХФА у животных в ФТ развивается общий двигательный дефицит и защитная реакция «затаивания».

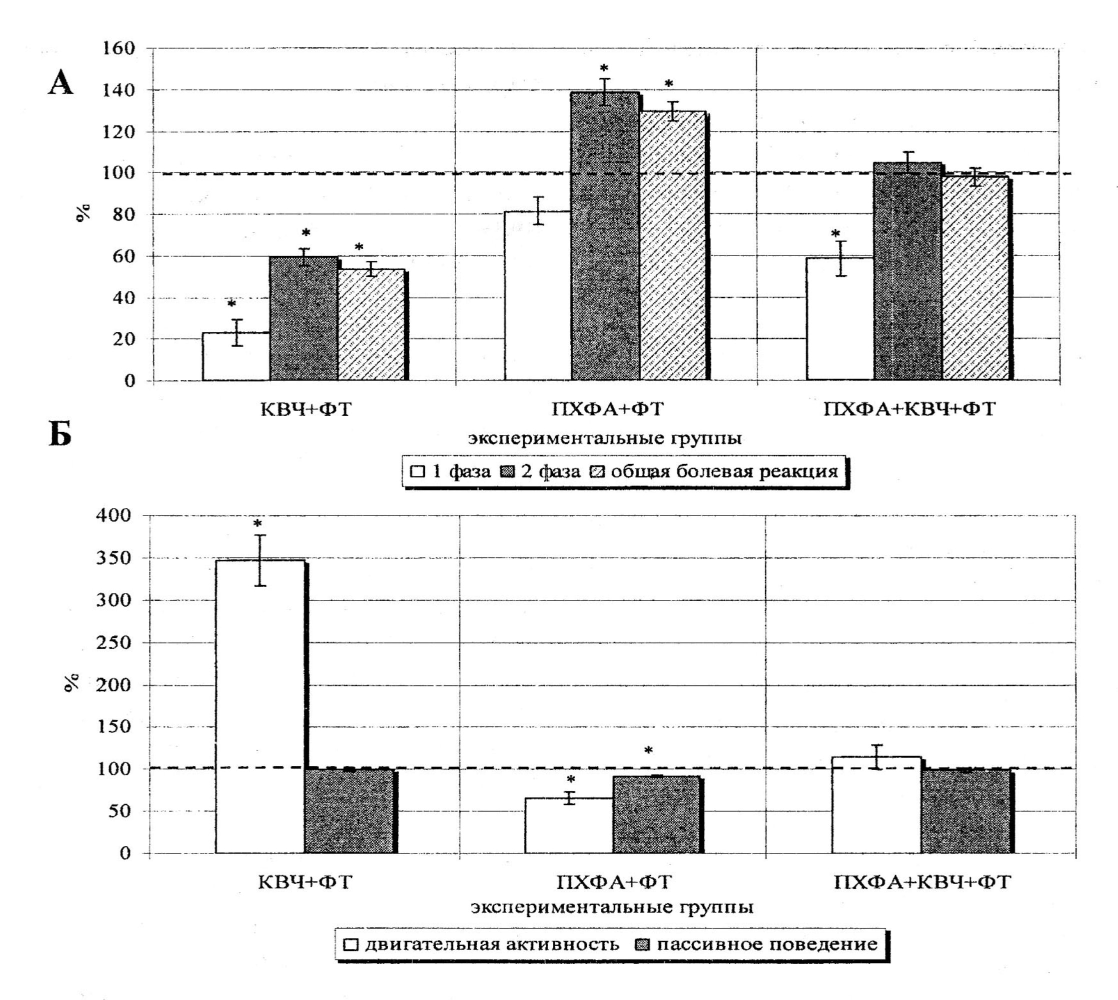


Рис. 5. Изменение продолжительности болевой (первой острой и второй тонической фаз) (А) и неболевых (двигательной активности и пассивного поведения) (Б) поведенческих реакций у крыс в «формалиновом тесте» (ФТ) на фоне предварительного воздействия электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ), введения DL-парахлорфенилаланина (ПХФА) и их комбинации (в % относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора, принятого за 100 %).

Примечание: *– достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора.

Следовательно, у крыс второй группы на фоне действия ПХФА произошло увеличение проявлений болевого стресса, что доказывает важную роль СТ-ергической системы в лимитировании развития стресс-реакции, в анальгетическом действии при болевых стрессах и согласуется с данными других исследователей [15, 28].

При дополнительной инъекции ПХФА животным четвертой группы, подвергнутых КВЧ-воздействию перед ФТ (ПХФА+КВЧ+ФТ), напротив, произошло увеличение продолжительности болевой реакции на 79,46 % ($p<0,001$) по сравнению со значениями этого показателя у крыс третьей группы, подвергнутых воздействию ЭМИ КВЧ и инъекции формалина без предварительного введения ПХФА. При этом, длительность первой острой фазы ФТ увеличилась на 103,01 % ($p<0,001$), а второй тонической – на 77,30 % ($p<0,001$) относительно значений данных показателей у животных третьей группы (КВЧ+ФТ) (рис. 5).

Анализ длительности неболевых поведенческих реакций показал, что продолжительность двигательной актив-

ности уменьшилась на 67,77 % ($p<0,01$) относительно значений у животных третьей группы (КВЧ+ФТ). Длительность пассивного поведения у животных четвертой группы соответствовала таковой у крыс третьей группы, которым ПХФА не вводили. При этом продолжительности изученных болевых и неболевых поведенческих реакций с большой степенью достоверности приближались к значениям этих показателей в первой группе животных (ФТ) (рис. 5).

Анальгетическая эффективность низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ на фоне ингибирования синтеза СТ путем введения ПХФА уменьшилась на 47,97 % ($p<0,001$) (первой фазы – на 30,02 % ($p<0,01$), второй – на 50,15 % ($p<0,001$)) (рис. 3). Полученные данные указывают на участие СТ в механизме анальгетического действия ЭМИ КВЧ при соматической боли, особенно выраженной в реализации второго тонического компонента болевой реакции.

Таким образом, изменение продолжительности болевой и неболевых поведенческих реакций в ФТ у крыс, которые подвергались комбинированному действию ЭМИ КВЧ и ПХФА, *можно расценить как доказательство участия системных СТ-ергических механизмов в антиноцицептивном действии ЭМИ КВЧ.*

4. Исследование роли норадренергической системы в механизме антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ

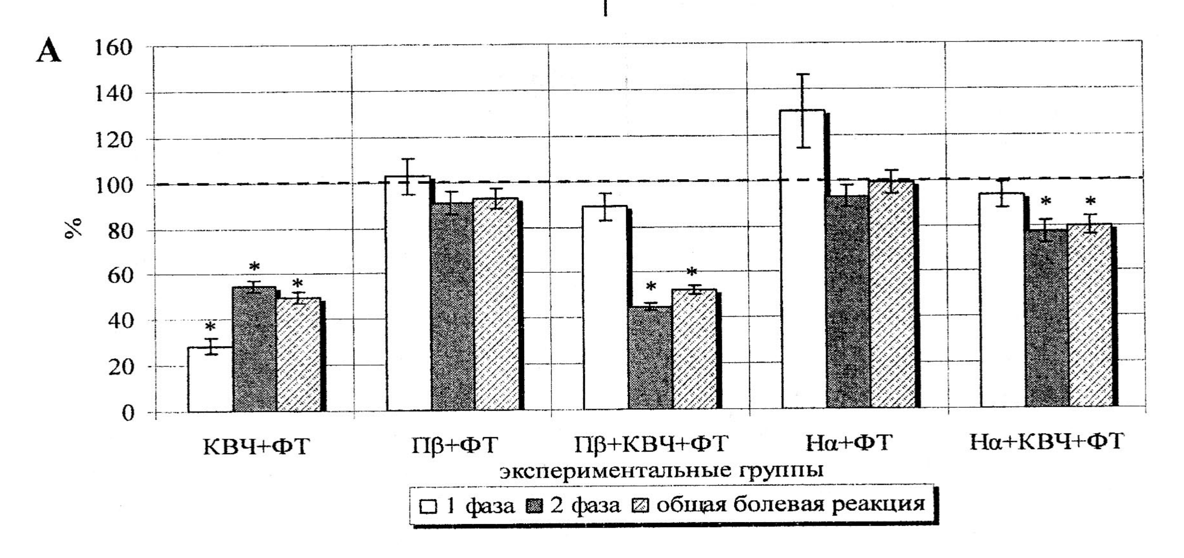
Результаты исследования показали, что у крыс третьей группы ($П_β$+ФТ) при введении пропранолола – неселективного β-адреноблокатора, отмечалась тенденция к уменьшению продолжительности болевой реакции на 7,03 % ($p>0,05$) относительно значений этого показателя у животных контрольной группы, подвергнутых изолированной инъекции формалина (рис 6, А). При этом отмечалось достоверное увеличение длительности двигательной активности у животных данной группы на 81,34 % ($p<0,001$) (увеличилась продолжительность реакций груминга и приема пищи в 1,79 раза ($p<0,001$) и 96,55 раза ($p<0,001$) соответственно) по сравнению со значениями данных показателей у животных контрольной группы (ФТ) (рис. 6, Б). Таким образом, введение пропранолола – блокатора β-адренергических рецепторов не влияло на болевую чувствительность у животных, что подтверждает также исследования других авторов [2, 3].

Предварительное блокирование β-адренорецепторов с помощью пропранолола на фоне воздействия ЭМИ КВЧ у животных четвертой группы ($П_β$+КВЧ+ФТ) вызвало изменение продолжительностей как болевых, так и неболевых поведенческих реакций в ФТ. Так, общая продолжительность болевой реакции имела лишь тенденцию к повышению (на 4,51 %; $p>0,05$) относительно значений у животных второй группы (КВЧ+ФТ), подвергнутых КВЧ-воздействию без введения препарата. Однако продолжительность первой острой фазы болевой реакции увеличилась на 211,65 % ($p<0,001$), а второй тонической, напротив, уменьшилась на 18,31 % ($p<0,05$) относительно значений данных показателей у крыс второй группы (КВЧ+ФТ) (рис. 6, А).

По сравнению же со значениями у животных первой группы (ФТ), подвергавшихся изолированному действию болевого фактора, у крыс четвертой группы ($П_β$+КВЧ+ФТ) продолжительность болевой реакции уменьшилась на 48,16 % ($p<0,01$) (первой острой фазы – на 11,21 %; $p>0,05$, а второй тонической – 55,27 %; $p<0,01$).

При этом длительность двигательной активности у животных этой группы уменьшилась на 27,23 % ($p<0,01$) относительно значений этого показателя у крыс, подвергавшихся воз-

действию ЭМИ КВЧ и болевого стресса, но увеличились на 148,65 % ($p<0{,}001$) относительно значений данных показателей у крыс первой группы (ФТ) (рис. 6, Б).



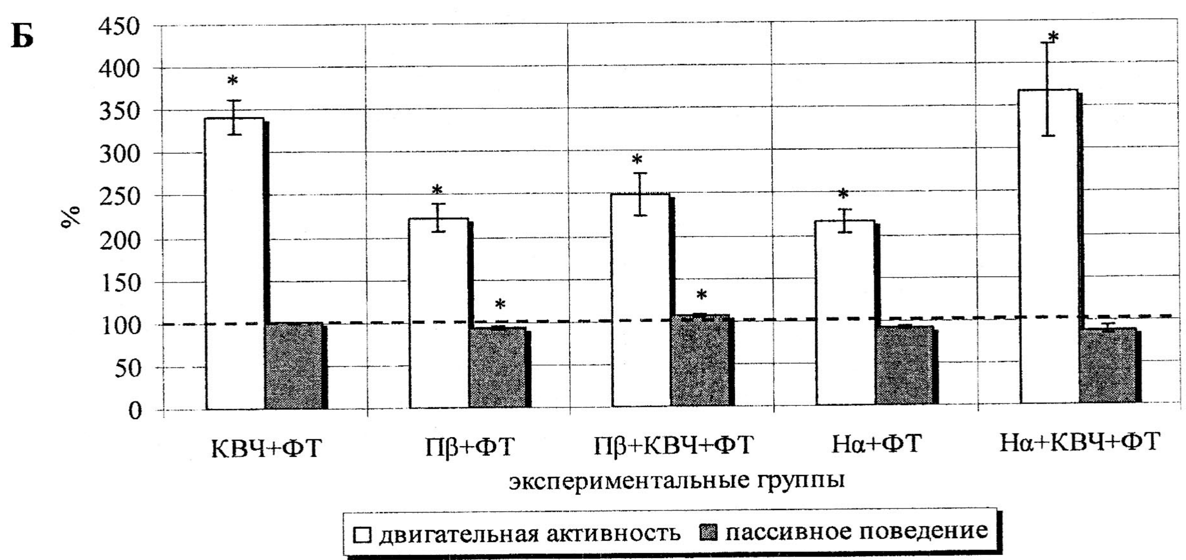


Рис. 6. Изменение продолжительности болевой (первой острой и второй тонической фаз) (А) и неболевых (двигательной активности и пассивного поведения) (Б) поведенческих реакций у крыс в «формалиновом тесте» (ФТ) на фоне предварительного воздействия электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ), введения блокатора α-адренорецепторов ницерголина ($Н_α$), блокатора β-адренорецепторов пропранолола ($П_β$) (в % относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора, принятого за 100 %)

Примечание: *– достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора.

Таким образом, блокада β-адренорецепторов не вызвала снижения анальгетического эффекта низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ относительно общей продолжительности болевой реакции и ее тонического компонента. Уменьшение анальгетической эффективности КВЧ-воздействия на 60,30 % ($p<0{,}001$) при введении пропранолола регистрировалось только в

первой острой фазе болевого стресса (рис. 3).

У животных пятой группы, которым перед ФТ дополнительно вводили α-адреноблокатор ницерголин, общая продолжительность болевой реакции не изменилась на фоне увеличения продолжительности первой фазы (на 30,21 %; $p<0,05$) и тенденции к уменьшению второй фазы болевого стресса (ФТ). Длительность двигательной активности повысилась на 115,96 % ($p<0,001$), а пассивного поведения, напротив, имела тенденцию к уменьшению (на 7,63 %; $p>0,05$) по сравнению с данными у животных первой группы, подвергнутых изолированной инъекции формалина. Следовательно, блокирование α-адренорецепторов также не вызывало изменения болевой чувствительности у животных.

Это может быть связано с тем, что «мощность» сохранившихся, т.е. незаблокированных норадренергических нейронов в связи с низкой биодоступностью препарата достаточна для обеспечения механизмов регуляции болевой чувствительности [3].

При КВЧ-воздействии на фоне введения ницерголина у животных шестой группы ($Н_α$+КВЧ+ФТ) в ФТ произошло увеличение продолжительности болевой реакции на 61,01 % ($p<0,001$) (первой фазы – на 227,71 % ($p<0,001$), второй – на 41,10 % ($p<0,001$)) относительно значений данных показателей у крыс, подвергавшихся только предварительному воздействию ЭМИ КВЧ. При этом продолжительность болевой реакции приближалась к таковой у животных, подвергнутых изолированному болевому стрессу (рис. 6, А). По сравнению со значениями у животных первой группы, подвергнутых изолированной инъекции формалина, продолжительность болевой реакции у животных шестой группы ($Н_α$+КВЧ+ФТ) уменьшилась на 20,14 % ($p<0,001$) (первой фазы – на 6,64 % ($p>0,05$), второй – на 22,74 % ($p<0,05$)).

Продолжительность неболевых поведенческих реакций не изменилась относительно значений у животных, дополнительно подвергнутых только воздействию ЭМИ КВЧ без введения препарата. Но относительно значений данного показателя у крыс первой группы (ФТ) длительность двигательной активности увеличилась на 268,27 % ($p<0,001$), а пассивного поведения, напротив, уменьшилась на 11,22 % ($p<0,001$) (рис. 6, Б).

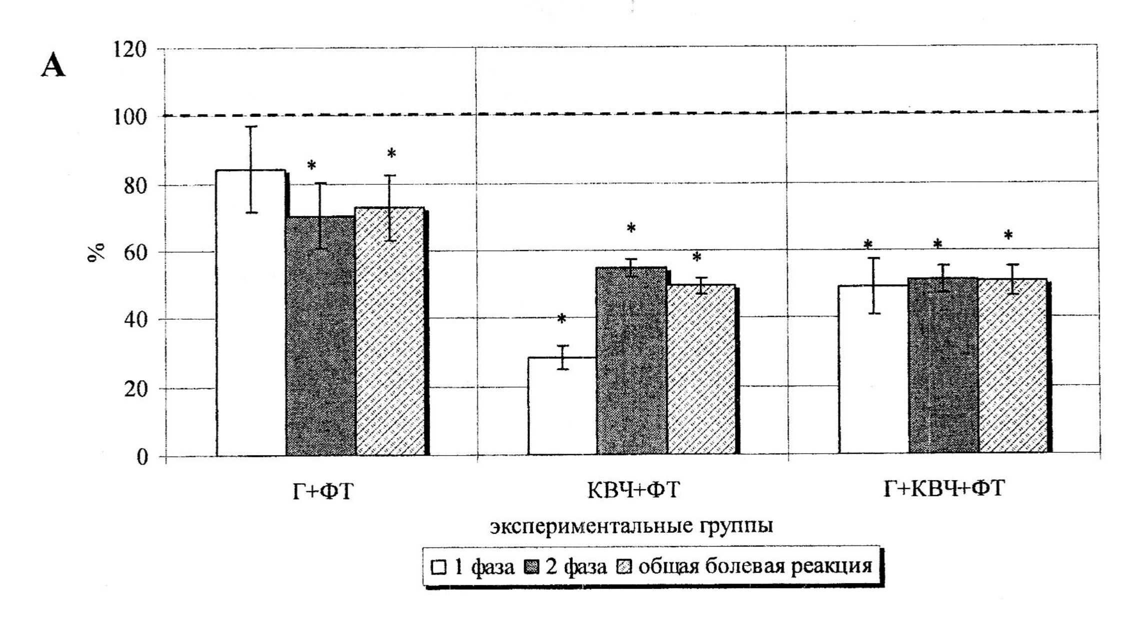
Таким образом, введение ницерголина вызвало значительное уменьшение анальгетического эффекта ЭМИ КВЧ на 30,26 % ($p<0,001$), особенно проявившееся в первой острой фазе болевой реакции (рис. 3), что *является доказательством участия α-адренергических рецепторов в механизмах антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ.*

5. Исследование роли дофаминергической системы в механизме антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ

Как показали результаты проведенного исследования, инъекция галоперидола вызвала у животных второй группы (Г+ФТ) уменьшение продолжительности болевой реакции на 27,27 % ($p<0,01$) относительно значений у животных первой группы (ФТ). При этом введение галоперидола животным перед ФТ не вызвало достоверного уменьшения продолжительности первой острой фазы, но привело к существенному уменьшению продолжительности второго компонента болевой реакции (на 29,47 %; $p<0,01$) (рис. 7, А). Продолжительность же неболевых поведенческих реакций, как двигательной активности, так и пассивного поведения достоверно не изменилась (рис. 7, Б).

На фоне дополнительного воздействия ЭМИ КВЧ введение галопе-

ридола привело к недостоверным изменениям общей продолжительности болевой реакции у крыс четвертой группы (Г+КВЧ+ФТ) относительно значений у животных, подвергнутых КВЧ-воздействию без введения препарата (КВЧ+ФТ).



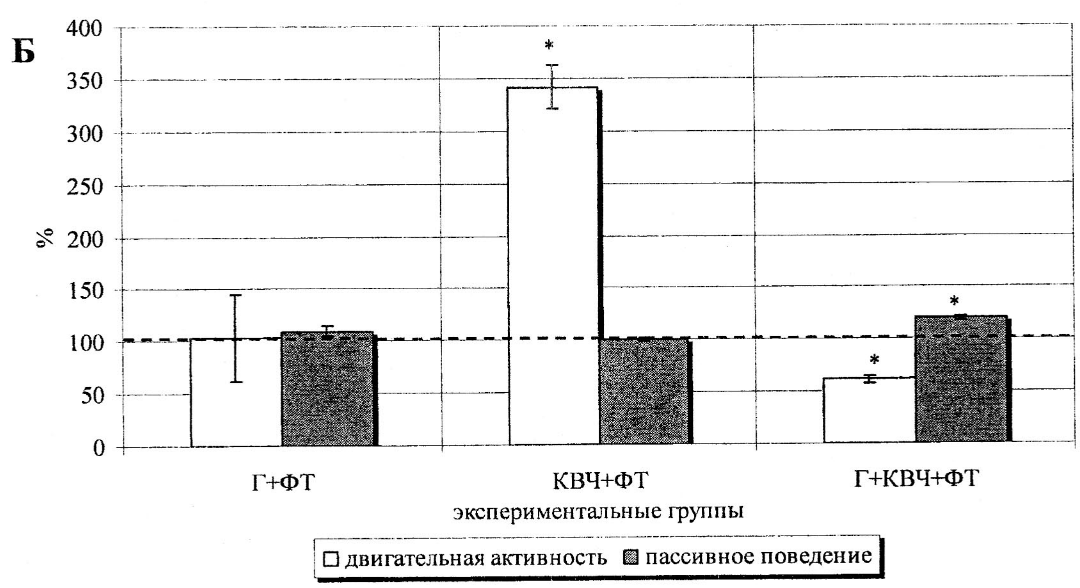


Рис. 7. Изменение продолжительности болевой (первой острой и второй тонической фаз) (А) и неболевых (двигательной активности и пассивного поведения) (Б) поведенческих реакций у крыс в «формалиновом тесте» (ФТ) на фоне предварительного воздействия электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ), введения галоперидола (Г) и их комбинированного действия (в % относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора, принятого за 100 %).

Примечание: *– достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора.

Однако продолжительность первой фазы ФТ значительно увеличилась (на 72,69 %; p<0,001) по сравнению с соответствующими значениями у крыс в третьей группе (КВЧ+ФТ). При сравнении с данными у животных первой группы (ФТ), подвергнутых действию только болевого стресса общая продолжительность болевой реакции у крыс, подвергнутых блокированию ДА-вых рецепторов и КВЧ-воздействию в ФТ была меньше на 49,01 % (p<0,001) (первой острой фазы болевой реакции – на 50,80 % (p<0,001), а второй тонической – на 48,67 % (p<0,001)) (рис. 7, А).

Длительность двигательной активности у крыс этой группы увеличилась на 82,16 % (p<0,001), а пассивного поведения, напротив, уменьшилась на 19,31 % (p<0,001) относительно значений соответствующих показателей у животных третьей группы, подвергнутых КВЧ-воздействию без предварительной инъекции галоперидола (рис. 7, Б). Относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора продолжительность двигательной активности увеличилась на 39,03 % (p<0,01), а пассивного поведения, напротив, уменьшалась на 20,21 % (p<0,001) (рис. 7, Б).

Таким образом, полученные результаты доказывают частичное подавление антиноцицептивного эффекта ЭМИ КВЧ при введении галоперидола только в первой фазе ФТ, на что указывает и уменьшение анальгетической эффективности КВЧ-воздействия в этой фазе (на 20,71 %; p<0,05) (рис. 3). *Это доказывает участие ДА-ергической системы в механизмах антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ на ранних стадиях болевой реакции.*

6. Исследование роли мелатонина в механизмах антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ

Дополнительное перитониальное введении блокатора мелатониновых рецепторов – лузиндола у животных второй группы (Л+ФТ) в ФТ не вызвало достоверных изменений продолжительности болевой и неболевых поведенческих реакций (за исключением реакции сна, продолжительность которой значительно возросла в 372,37 раз (p<0,001)) по сравнению с животными, подвергнутыми только инъекции формалина (рис. 8). Это свидетельствует о том, что лузиндол, блокируя МТ-вые рецепторы, не влияет на болевую чувствительность у животных. У крыс четвертой группы (Л+КВЧ+ФТ), подвергнутых предварительной инъекции лузиндола и последующему воздействию низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ в ФТ отмечалось повышение продолжительности болевой реакции на 46,74 % (p<0,01) относительно значений данного показателя у крыс третьей группы, подвергнутых КВЧ-воздействию и действию болевого стресса без предварительного введения блокатора (КВЧ+ФТ). При этом наблюдалось значительное повышение длительности первой фазы болевой реакции в 4,31 раз (p<0,001), приближая ее уровень к значению этого показателя у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора. Длительность второй тонической фазы болевой реакции повысилась на 25,96 % (p<0,05) относительно значений у крыс, подвергнутых действию ЭМИ КВЧ и болевого стресса. Длительность болевой реакции у животных четвертой группы (Л+КВЧ+ФТ) была на 21,41 % (p<0,01) ниже соответствующего показателя у крыс контрольной группы (ФТ) (рис. 8). При этом достоверно уменьшилась лишь продолжительность второй фазы болевой реакции (на 25,32 %; p<0,01) (рис. 8).

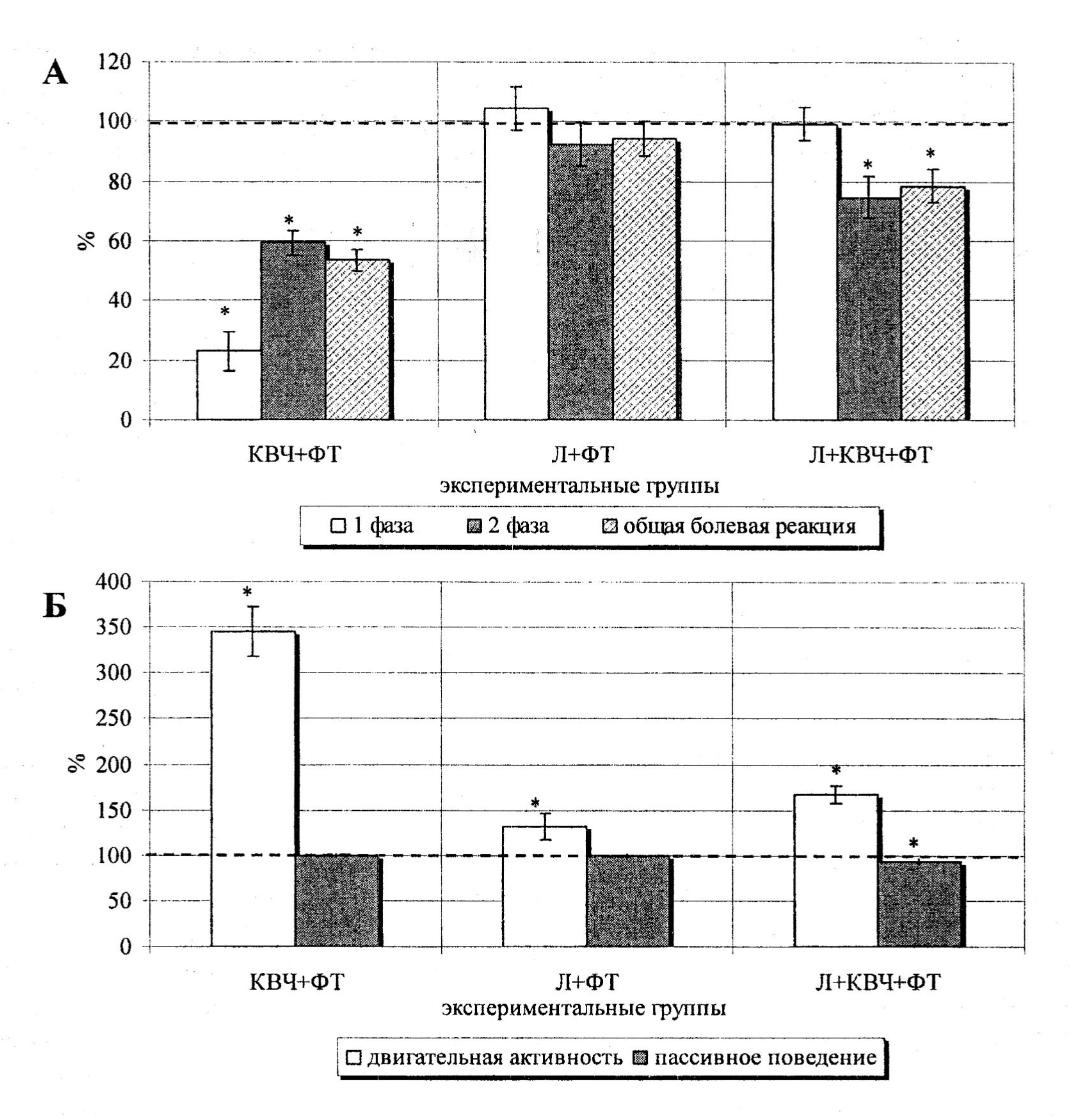


Рис. 8. Изменение продолжительности болевой (первой острой и второй тонической фаз) (А) и неболевых (двигательной активности и пассивного поведения) (Б) поведенческих реакций у крыс в «формалиновом тесте» (ФТ) на фоне предварительного воздействия электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ), введения лузиндола (Л) и их комбинации (в % относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора, принятого за 100 %).

Примечание: *– достоверность различий по критерию Стьюдента относительно значений у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора.

Продолжительность двигательной активности у крыс этой группы уменьшилась на 51,75 % ($p<0{,}001$) относительно значений данных показателей у животных, подвергнутых комбинированному действию КВЧ-излучения и болевого стресса, и, напротив, повысилась на 66,92 % ($p<0{,}001$), по сравнению со значениями у крыс контрольной группы (ФТ). Необходимо также отметить, что под влиянием введения лузиндола у крыс как второй (Л+ФТ), так и четвертой (Л+КВЧ+ФТ) групп значительно возросла продолжительность реакции сна, которая отсутствовала у животных других групп. Возможно, это связано с тем, что введение блокатора M1 рецепторов лузиндола вызывает изменение циркадианной ритмики выработки МТ, а также существенно умень-

шает двигательную активность животных, обладая седативным действием [29].

Таким образом, воздействие низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ на фоне предварительного введения лузиндола (блокатора мелатониновых рецепторов) приводит к изменению продолжительности болевой и неболевых поведенческих реакций, приближая их значения к таковым у животных, подвергнутых изолированному действию болевого фактора, что можно расценить как *доказательство участия МТ в механизме антиноцицептиного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ.* При этом анальгетическая эффективность КВЧ-воздействия при введении лузиндола уменьшилась на 28,99 % ($p<0,01$) в основном за счет уменьшения анальгетической эффективности в первой фазе болевого стресса, которая снизилась на 70,82 % ($p<0,001$), приближаясь к нулевому значению, *что свидетельствует об отсутствии анальгезии КВЧ-воздействия на фоне блокады МТ-вых рецепторов.*

Заключение

Проведенные исследования продемонстрировали важную роль систем эндогенных ОпП, СТ, НА-, ДА-ергичеких систем и МТ в механизмах антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ. Сравнительный анализ анальгетической эффективности воздействия ЭМИ КВЧ при экспериментально вызванной тонической боли в ФТ на фоне предварительной введения исследуемых препаратов, блокирующих разные группы рецепторов, свидетельствует о том, что дополнительное введение различных блокаторов вызывало в той или иной степени уменьшение анальгетической эффективности ЭМИ КВЧ. Максимальное уменьшение данного показателя отмечалось при ингибировании синтеза СТ (на 47,97 %; $p<0,001$). При блокаде ДА-вых и β-адренергических рецепторов анальгетическая эффективность действия ЭМИ КВЧ имела лишь тенденцию к уменьшению (на 1,39 %; $p>0,05$ и на 2,24 %; $p>0,05$ соответственно) (рис. 3, А). Кроме того, в зависимости от фазы болевой реакции механизмы анальгетического эффекта КВЧ-воздействия, по-видимому, обеспечиваются различными эндогенными системами. Так, полное нивелирование антиноцицептивного эффекта КВЧ-воздействия в первой острой фазе ФТ отмечалось при предварительной блокаде рецепторов ОпП и МТ (анальгетическая эффективность воздействия ЭМИ КВЧ уменьшилась на 73,00 % ($p<0,001$) и 70,82 % ($p<0,001$) соответственно). К значительному снижению анальгетической эффективности КВЧ-воздействия в первой фазе ФТ привела также блокада α- и β-адренергических рецепторов (на 64,87 %; $p<0,001$ и на 60,30 %; $p<0,001$ соответственно). Минимальное влияние на протекание первой фазы болевой реакции отмечается при блокировании ДА-овых рецепторов (введения галоперидола) и ингибировании синтеза СТ (введения ПХФА) (анальгетическая эффективность уменьшилась на 20,71 % ($p<0,05$) и 30,02 % ($p<0,01$) соответственно (рис. 3, Б).

Максимальное уменьшение анальгетической эффективности ЭМИ КВЧ при протекании второй тонической фазы болевой реакции отмечено при ингибировании синтеза СТ (на 50,15 %; $p<0,001$). Менее выраженное снижение анальгетической эффективности КВЧ-воздействия в этой фазе ФТ вызвало блокирование МТ-вых (на 19,93 %; $p<0,01$) и α-адренергических (на 22,50 %; $p<0,01$) рецепторов. При блокаде β-адренергических и ДА-вых рецепторов анальгетическая эффективность КВЧ-воздействия во второй фазе болевой реакции не изменилась.

Таким образом, как показали результаты проведенного исследования, в механизмах антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ основное значение имеют системы ОпП, СТ, НА и МТ. *При этом в ранней фазе болевого стресса ведущую роль в механизмах анальгезии ЭМИ КВЧ играют эндогенные ОпП, МТ и норадренергическая система, а во второй фазе – СТ.* Следовательно, можно сделать вывод, что все изученные эндогенные системы в той или иной степени участвуют в механизмах антиноцицептивного действия ЭМИ КВЧ. Каждая из этих систем, имея особую структурно-функциональную организацию и взаимодействуя с другими системами, позволяет организму устранять отрицательные последствия, вызванные ноцицептивными воздействиями, а также перестраивать функции его важнейших систем во время развития различных ноцицептивных рефлексов, начиная от простейших защитных ответов на боль и кончая сложными эмоциональными и стрессовыми реакциями высших отделов мозга [30, 31].

Таким образом, предварительное действие низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ модулирует чувствительность организма к болевому стресс-фактору. По-видимому, это связано с тем, что превентивное КВЧ-воздействие вызывает эффект преактивации, увеличения потенциальной мощности основных регуляторных систем организма (ОпП, СТ, МТ, ДА, α- и β-адренергических систем), т.е. вызывает эффект прайминга (Р-эффект) – подготовку клеток и организма в целом к последующему действию активирующего или повреждающего агента [7].

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о развитии в организме животных под влиянием низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ устойчивой, обладающей защитными эффектами адаптации к последующим повреждающим болевым стресс-факторам. Механизм антиноцицептивного действия ЭМИ миллиметрового диапазона выявленный настоящим исследованием может найти широкое применение при лечении самых разнообразных болевых синдромов у человека. В частности, результаты данного исследования позволяют предположить *возможность использования низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ в качестве способа предупреждающей анальгезии,* представляющего собой профилактический подход к защите пациента от действия операционной травмы и последующего развития послеоперационного болевого синдрома. Использование воздействий информационного типа, в данном случае ЭМИ КВЧ, на биообъекты позволяет по-новому подойти к проблеме профилактики стрессорных патологий.

Выводы

1. Предварительное воздействие ЭМИ КВЧ значительно уменьшает продолжительность болевой реакции у животных в «формалиновом тесте», увеличивает продолжительность двигательной активности, что способствует снижению эмоциональной реакции страха, развитию адаптивного поведения и свидетельствует об антиноцицептивном действии этого фактора.

2. В механизмах антиноцицептивного действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ важную роль играют эндогенные опиоидные пептиды, серотонин, мелатонин, дофамин- и норадренергичекая системы. В зависимости от фазы болевой реакции механизмы антиноцицептивного действия миллиметрового излучения обеспечиваются различными эндогенными системами.

3. В ранней острой фазе болевого стресса ведущая роль в механизмах анальгезии ЭМИ КВЧ принадлежит системе эндогенных опиоидных пептидов, мелатонину и норадренергической системе, а во второй тонической фазе – серотонину.

📖 Литература

1. ***Чуян Е.Н., Джелдубаева Э.Р., Заячникова Т.В.*** Анальгетический эффект низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2006, № 2 (42), с. 38-56.
2. ***Калюжный Л. В.*** Физиологические механизмы регуляции болевой чувствиительности – Москва: Медицина, 1984, 215 с.
3. ***Брагин Е.О.*** Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности – Москва: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1991, 248 с.
4. ***Овсянников В.Г.*** Боль – М.: Наука, 1990, 79 с.
5. ***Аращунян Э.Б.*** Гормон эпифиза мелатонина и его лечебные возмож-ности – Русский медицинский журнал, 2005, т. 13, № 26, с. 1755-1760.
6. ***Maestroni G.J.M., Flamgini L., Conti A.*** Biochemical and functional characterization of melatonin - induced-opioids in and bone marrow T-helper cells – Neuroendocr. Lett., 1995, vol. 17, p. 145-152.
7. ***Чуян Е.Н.*** Нейроімуноендокринні механізми адаптації до дії низько інтенсивного електромагнітного випромі-нювання надто високої частоти: Автореф. дис... докт. біол. наук: 03.00.13, – Київ, 2004, 40 с.
8. ***Чуян Е.Н.*** Влияние миллиметровых волн нетепловой интенсивности на развитие гипокинетического стресса у крыс с различными индивидуальными особенностями: Автореф. дисс. … канд-та биол. наук: 03.00.13/СГУ, – Симферополь, 1992, 20 с.
9. ***Сантана Вега Л.*** Роль индивидуальных особенностей двигательной активности в развитии гипокинетического стресса у крыс: Автореф. дис…канд. биол. наук: 03.00.13 / СГУ, – Симферополь, 1991, 21 с.
10. ***Dubuisson D., Dennis S.G.*** The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brainstem stimulation in rats and cats – Pain, 1997, vol. c 4, p. 161-164.
11. ***Martin W.*** Naloxone –Ann. Intern. Med., 1976, vol. 85, p. 765-768.
12. ***Чуян Е.Н., Джелдубаева Э.Р.*** Зависимость анальгетического действия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ от наличия поляризации и экспозиции воздействия – Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия», 2006, т. 19 (58), № 2, с. 3-16.
13. ***Marlene L. Cohen, Kathryn W. Schenck, Susan H. Hemrick-Luecke.*** 5-Hydroxytryptamine$_{1A}$ receptor activation enhances norepinephrine release from nerves in the rabbit saphenous vein – The journal of pharmacology and experimental therapeutics, September, 1999, vol. 290, Issue 3, p. 1195-1201.
14. ***Fuller R. W.*** Serotonin uptake inhibitor –Prog Drug Res 1995, Vol. 45, p. 167-204.
15. ***Гура Е.В., Багацкая Е.В., Лиманский Ю.П.*** Участие серотонинергической системы в анальгезии, вызванной действием низкоинтенсивных микроволн на противоболевую точку акупунктуры – Нейрофизиология, 2002, т. 34, № 4, с. 303-308.
16. ***Kirch W., Kohler H., Spahn H., Mutschler E.*** Interaction of cimetidine with metoprolol, propranolol, or atenolol – Lancet, 1981, vol. ii, p. 531-532.
17. ***Штрыголь С.Ю.*** Влияние минерального состава рациона на показатели обмена холестерина и экс-

периментальная коррекция атерогенной дислипопротеидемии, вызванной пропранололом – Эксперим. и клин. Фармакология, 1995, № 1, с. 29-31.
18. ***Логановский К.Н., Юрьев К.Л.*** Сермион. Обзор доказательств клинической эффективности и безопасности – Украинский медицинский журнал, 2005, №2(46), март-апрель, с. 59-75.
19. ***Лоуренс Д.Р. Бенитт П.Н.*** Клиническая фармакология – М.: Медицина, 1993, т.1-2, 1358 с.
20. ***Dubocovich M.L., Mogilnicka E., Areso P.M.*** Antidepressant-like activity of the melatonin receptor antagonist, luzindole (N-0774), in the mouse behavioral despair test – Eur J Pharmacol, 1990, vol. 182(2), p. 313-325.
21. ***Sugawara T., Sieving P.A., Iuvone P.M., Bush R.A.*** The melatonin antago-nist luzindole protects retinal photoreceptors from light damage in the rat – Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998, vol. 39(12), p.2458-2465.
22. ***Ebadi M., Govitrapong P., Phansuwan-Pujito et al.*** Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin – Pineal. Res, 1998, vol. 24, № 4, p. 193-200.
23. ***Oyama T., Ueda Y., Kuraishi Y., Akaike A., Saton V.*** Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord – Neuroscience Research, 1996, vol. C 25, p. 129-135.
24. ***Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R.*** Modified formalin test: characteristic biphasic pain response – Pain, 1989, vol. 38, № 3, p. 347-352.
25. ***Mogil J.S., Sternberg W.F., Balian H., Liebeskind J.C., Sadowski B.*** Opioid and nonopioid swim stress-induced analgesia: a parametric analysis in mice – Physiol Behav., 1996, vol. 59, p. 123-132.
26. ***Xu M., Petraschka M., McLaughlin J., Westenbroek R.E., Caron M.G., Lefkowitz R.J., Czyzyk T.A., Pintar J.E., Terman G.W., Chavkin C.*** Neuropathic pain activates the endogenous opioid system in mouse spinal cord and induces opioid receptor tolerance – J. Neurosci., 2004, vol. 24(19), p. 4576 – 4584.
27. ***Кулікович Ю.М., Тамарова З.А.*** Роль опіатних рецепторів в анальгезії, викліканій дією на точку акупунктури низькоінтенсивних міліметрових хвиль – Мед. Перспективи, 1999, т. 4, № 3, с. 9-14.
28. ***Datla F., Curzon V.*** Effect of p-chlorophenylalanine at moderate dosage on 5-HT and 5-HIAA concentrations in brain regions of control and p-chloroampheta- mine treated rats – Neuropharmacology, 1996, vol. 35, p. 315.
29. ***Сушко Б.С., Будак А.В.*** Влив антагоніста МТ1-мелатонінових рецепторів на рухову активність мишей – Фізіологічний журнал, 2006, т. 52, № 2, с. 59.
30. ***Дегтярев В.П.*** Системные механизмы боли и обезболивания – М.: Изд. ММСИ, 1993, 247 с.
31. ***Вейн А.М., Авруцкий М.Я.*** Боль и обезболивание – Москва: Медицина, 1997, 280 с.

The mechanisms of EHF antinociceptive effect

Chuyan E.N., Dzheldubaeyva E.R.

It has been investigated the role of endogenous opioid peptides, serotonin, melatonin, dopaminergic and noradrenergic systems in the mechanisms of EHF antinociceptive effect.

Коагуляционный гемостаз, система фибринолиза и терагерцовая терапия в условия острого экспериментального стресса



Киричук В.Ф., Цымбал А.А.*, Антипова О.Н.*, Тупикин В.Д.**, Майбородин А.В.**, Креницкий А.П.***

**Кафедра нормальной физиологии Государственного медицинского университета, г. Саратов*
***ОАО «Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры», г. Саратов*

Изучено влияние электромагнитного излучения терагерцовой частоты молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц с помощью специально разработанного генератора, формирующего указанные спектры, на коагуляционные свойства крови белых крыс-самцов, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса. Показано, что при облучении животных электромагнитным излучением терагерцовой частоты молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц происходит восстановление нарушенных коагуляционных свойств крови, эффективность которого зависит от времени облучения.

Несмотря на успехи современной медицины и большое количество современных новейших медикаментозных средств, проблема адекватной терапии сердечно–сосудистой патологии, в частности, ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, ДВС-синдрома, тромбофилий остается чрезвычайно актуальной, поскольку данная патология по-прежнему лидирует среди основных причин смертности взрослого творчески активного, работоспособного населения. В возникновении перечисленных и многих других форм патологии человека важную роль играет чрезмерная по интенсивности или длительности стрессорная реакция, вызванная различными факторами окружающей среды. Одним из важных системных проявлений стресс-реакции является изменение состояния различных звеньев системы гемостаза [1].

Степень развивающихся нарушений различна в зависимости от характера стрессорного агента, его силы, длительности воздействия [1, 2].

В связи с этим необходима разработка эффективных методов профилактики и лечения изменений, возникающих в организме при стрессе.

До последнего времени большинство исследователей применяли методы медикаментозной профилактики изменений, вызываемых стрессом. Вместе с тем, использование лекарственных препаратов, наряду с желаемым эффектом, нередко сопровождается развитием тяжелых побочных и аллергических реакций [3, 4].

В последние годы прогресс фундаментальной науки и медицинской техники, а также клинической медицины в значительной степени определяется достижениями в области КВЧ и ТГЧ-техники. Возрастающий интерес медиков обусловлен, прежде всего, неисчерпаемыми возможностями ТГЧ-излучения, обладающего поистине уникальными свойствами. Электромагнитное излучение (ЭМИ) миллиметрового диапазона представляет собой поле с частотой от 30 до 300 ГГц, что соответствует длинам волн от 1 до10 мм. Установлено, что рассматриваемый диапазон волн используется живыми организмами для связи и управления, при этом сами живые организмы излучают колебания миллиметрового диапазона. Вол-

ны, возбуждаемые в организме при облучении его ТГЧ-излучением, в известной мере имитируют сигналы внутренней связи и управления (информационные связи) биологических объектов. В результате восстанавливается нормальное по спектру и мощности излучение, свойственное здоровому организму [5, 6].

В связи с этим закономерно внимание ученых к физическим методам воздействия на биосистему, в том числе на систему гемостаза и реологию крови с помощью низкоинтенсивного ЭМИ терагерцовой частоты молекулярного спектра излучения и поглощения активных метаболитов, в частности, оксида азота [7-9].

Оксид азота является одним из наиболее важных биологических медиаторов, который вовлечен во множество физиологических и патофизиологических процессов. В частности, оксид азота участвует в реализации многих важных физиологических функций, таких как вазодилатация, бронходилатация, нейротрансмиссия, агрегация тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция фагоцитарной активности макрофагов, тонуса гладких мышц, состояния гемокоагуляции, почечной гемодинамики и гломерулярной фильтрации, обеспечение моторной функции желудочно-кишечного тракта, памяти, а также некоторых патологических процессов [10-15]. Важная роль NO в многочисленных биологических процессах в организме явилась основанием для того, чтобы назвать NO в 1991 году Молекулой Года [14].

Синтез оксида азота (NO) в организме человека и животных осуществляется в результате пятиэлектронного окисления концевого атома азота гуанидина аминокислоты L-аргинина с помощью семейства ферментов, определяемых как NO-синтазы и относящихся к классу гемсодержащих циторедуктаз, подобных цитохрому P-450. Образовавшийся NO представляет собой гидрофобный газ с уникальными химическими свойствами, делающими его удивительно подходящим для роли внутри- и межклеточного посредника [16, 17].

Разработка методов регуляции секреции эндогенного оксида азота в клетках, органах и в организме в целом, несомненно, представляет как научный, так и практический интерес. Однако фармакологическая регуляция этого процесса в живом организме может сопровождаться комплексом тяжелых побочных и аллергических реакций. Это диктует необходимость поиска неинвазивных физических методов, корректирующих уровень образования эндогенного оксида азота в клетке и организме. [18]. Перспективным с точки зрения поставленной задачи является использование низкоинтенсивного ТГЧ-излучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота [5, 19].

К настоящему времени накоплен экспериментальный материал о закономерностях влияния ТГЧ-облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота на реологические свойства крови и тромбоцитарное звено системы гемостаза [7-9, 20]. Однако данные о закономерностях воздействия данного вида электромагнитного излучения на коагуляционное звено системы гемостаза, состояние фибринолиза отсутствуют.

Цель настоящего исследования – изучение влияния ТГЧ-излучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц на коагуляционные свойства крови белых крыс- самцов при экспериментальной острой стресс-реакции и возможности коррекции стресс-индуцированных изменений в процессе гемокоагуляции с помощью данного вида излучения.

Материалы и методика

Для воспроизведения острой стресс-реакции использовалась жесткая

иммобилизация в положении на спине 75 белых нелинейных крыс-самцов массой 180-220 грамм в течение 3-х часов [21]. Животные были размещены в специально оборудованном помещении, доступ в которое был ограничен. Комната была обеспечена принудительной вентиляцией (12 объемов в час), исключающей рециркуляцию воздуха. Температура и относительная влажность воздуха регистрировались ежедневно, колебания температуры составляли от 20 до 25 °С, влажности — от 40 до 70 %. Освещение было естественным. Животные получали питьевую воду без ограничения из стеклянных бутылок объемом 0,5 литра через стеклянные наконечники. На протяжении всего эксперимента крысы получали сбалансированный корм, содержащий все необходимые компоненты и составленный в соответствии с нормами, установленными Приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.1988 года. Для устранения влияния сезонной и циркадной зависимости на показатели системы гемостаза эксперименты проводились в осенне-зимний период во второй половине дня. Все животные при проведение эксперимента находились в одинаковых условиях.

Исследование включало 5 серий экспериментов: 15 интактных крыс – группа контроля; 15 животных, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса – группа сравнения; по 15 животных в 3-х опытных группах, подвергнутых облучению. Облучение животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, проводилось электромагнитными волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц (длина волн 1,991-1,997 мм), на предварительно выбритый участок кожи площадью 3 см^2 над областью мечевидного отростка грудины. Облучатель располагался на расстоянии 1,5 см над поверхностью тела животного. Мощность излучения генератора – 0,7мВт, а плотность мощности, падающей на участок кожи размером 3 см^2, составляла 0,2 мВт/см^2. Доза облучения определялась плотностью мощности, падающей на кожу, и заданным временем облучения. Продолжительность однократного облучения составляла 5, 15 и 30 минут. В группах контроля и сравнения проводились такие же манипуляции, сопутствующие облучению, как и у животных опытной группы.

Для облучения животных использовался медицинский аппарат «КВЧ-NO», разработанный в Медико-технической ассоциации «КВЧ» (г. Москва) совместно с ФГУП «ННП-Исток» (г. Фрязино) и ОАО ЦНИИИА (г. Саратов). Структура молекулярного КВЧ-спектра электромагнитного излучения оксида азота формируется в нем в соответствии с методами, предложенными и реализованными в квазиоптическом КВЧ генераторном комплексе моделирования детерминированных шумов для биофизических исследований, разработанным в ОАО ЦНИИИА [22].

Забор крови для исследования осуществляли в пластиковые пробирки путем пункции правых отделов сердца. В качестве стабилизатора крови использовался 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1.

Состояние системы гемостаза исследовалось с помощью серии тестов, выполненных на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 «Solar» (Республика Беларусь, г. Минск), с использованием реактивов фирм «Технология-Стандарт» (г.Барнаул, Россия), НПО «РЕНАМ» (г.Москва, Россия).

1-фаза процесса свертывания крови оценивалась путем определения активированного частичного тромбопластинового времени, характеризующего формирование кровяной протромбиназы, 2-я фаза - протромбинового времени, международного нормализованного отношения (МНО), отра-

жающих образование тканевой протромбиназы, 3-я фаза свертывания крови – по уровню фибриногена, величине тромбинового времени и активности фактора XIII в плазме крови. Антикоагулянтная активность крови исследована с помощью определения активности естественного прогрессивного антикоагулянта антитромбина-III и оценки функциональной активности системы протеина С плазмы крови. Фибринолитический потенциал крови изучен с помощью Хагеман - зависимого и индуцированного стрептокиназой эуглобулинового фибринолиза, расчетом индекса резерва плазминогена. Наличие маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС - синдрома) устанавливалось РФМК-тестом и клампинг-тестом.

Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2002, NCSS 2000 and PASS 2000, реализованных на PC IBM Pentium IV. Для выявления достоверности изменений показателей коагуляционного звена системы гемостаза проверялись гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса) и равенства дисперсий (критерий Ливина). В случае нормальных распределений и выполнения условий равенства дисперсий для сравнения значений использовался t-критерий Стьюдента, в случае распределений, отличных от нормальных – U-Test Mann-Whitney.

Результаты исследования

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, выявлены значительные изменения в коагуляционном звене системы гемостаза и фибринолизе. Они проявляются статистически достоверным, по сравнению с группой контроля, сокращением активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, уменьшением МНО, что обусловлено усилением образования кровяной и тканевой протромбиназы (табл. 1); одновременной активацией III фазы гемокоагуляции, так как тромбиновое время имеет четкую тенденцию к укорочению, а концентрация фибриногена и активность фактора XIII повышена (табл. 2). Вместе с этим падает активность антитромбина-III и появляется дефицит системы протеина С. Угнетается Хагеман-зависимый и индуцированный стрептокиназой эуглобулиновый фибринолиз, снижается индекс резерва плазминогена (табл. 3). Обнаружены ранние продукты деградации фибриногена и растворимые фибрин-мономерные комплексы, характерные для внутрисосудистого тромбообразования. (табл. 4).

Воздействие ТГЧ-излучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц в течение 5-ти минут на животных, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса, не вызывает значительного изменения исследуемых показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза. Об этом свидетельствует отсутствие статистически достоверных различий основных параметров коагуляционного потенциала данной группы по сравнению с данными группы животных, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса. В то же время отмечались статистически значимые различия исследуемых показателей по сравнению с данными контрольной группы (табл. 1-4).

Таблица 1

Изменения состояния 1-2-й фаз коагуляционного каскада у белых крыс-самцов при острой экспериментальной стресс-реакции и различных временных режимах облучения ТГЧ-волнами

Показатели коагуляционного гемостаза	Контроль (n = 15)	Иммобилизационный стресс (n = 15)	Стресс совместно с облучением в течение (мин)		
			5 (n = 15)	15 (n=15)	30 (n=15)
АЧТВ, с	19,4 (19,3;19,4)	18,2 (18,0;18,1) Z_1=3,401 p_1 =0,0006	18,3 (17,9;18,4) Z_1=2,836 p_1 =0,004 Z_2=0,290 p_2=0,771	19,1 (18,1;20,1) Z_1=1,389 p_1 =0,164 Z_2=2,281 p_2=0,022 Z_3 =1,970 p_3 =0,048	19,4 (18,3; 20,0) Z_1=0,601 p1 =0,5475 Z_2=2,447 p_2=0,0143 Z_3 =2,219 p_3 =0,026 Z_4= 0,705 p_4 =0,408
Протромбиновое время, с	22,0 (21,9;22,6)	20,1 (19,0;20,2) Z_1=2,948 p_1 =0,0031	20,1 (19,0;21,0) Z_1=3,025 p_1 =0,002 Z_2=0,102 p_2=0,918	21,8 (21,9;22,6) Z_1=0 p_1 =1,0 Z_2=2,512 p_2=0,011 Z_3 =2,512 p_3 =0,011	22,0 (21,3; 22,9) Z_1=0 p_1 =1,0 Z_2=2,948 p_2=0,003 Z_3 =3,025 p_3 =0,002 Z_4 = 0 p_4 =1,0
Международное нормализованное отношение (МНО) (усл.ед)	1,41 (1,40;1,44)	1,29 (1,11;1,34) Z_1=2,948 p_1 =0,0032	1,29 (1,21;1,33) Z_1=3,025 p_1 =0,002 Z_2=0,102 p_2=0,918	1,40 (1,35;1,42) Z_1=0,081 p_1 =0,934 Z_2=2,280 p_2=0,022 Z_3 =2,222 p_3 =0,026	1,41 (1,38; 1,43) Z_1=0 p_1 =1,0 Z_2=2,800 p_2=0,005 Z_3 =2,742 p_3 =0,006 Z_4 = 0,057 p_4 =0,953

Примечания: в каждом случае приведены средняя величина (медиана Me), нижний и верхний квартили (25%;75%) из 15 измерений;

Z_1,p_1- по сравнению с группой контроля;

Z_2,p_2-по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса;

Z_3,p_3- по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, предварительно подвергнутых 5-ти минутному ТГЧ- воздействию;

Z_4,p_4- по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, предварительно подвергнутых 15-ти минутному ТГЧ- воздействию.

Таблица 2

Изменения состояния 3 фазы коагуляционного каскада у белых крыс-самцов при острой экспериментальной стресс-реакции и различных временных режимах облучения ТГЧ - волнами

Показатели коагуляционного гемостаза	Контроль (n = 15)	Иммобилизационный стресс (n = 15)	Стресс совместно с облучением в течение (мин)		
			5 (n = 15)	15 (n=15)	30 (n=15)
Тромбиновое время, с	23,1 (22,0;23,0)	18,6 (18,3;18,7) Z_1=3,779 p_1 =0,0001	18,7 (18,0;20,0) Z_1=3,628 p_1 =0,0002 Z_2=0,037 p_2=0,969	22,1 (22,3;23,0) Z_1=0,075 p_1 =0,939 Z_2=3,515 p_2=0,0004 Z_3 =3,212 p_3 =0,001	23,2 (23,0; 23,9) Z_1=1,474 p_1 =0,140 Z_2=3,666 p_2=0,0002 Z_3 =3,515 p_3 =0,0004 Z_4= 0 p_4 =1,0
Фибриноген, г/л	4,0 (4,00;4,10)	4,6 (4,30;5,00) Z_1=2,494 p_1 =0,012	4,6 (4,30;4,94) Z_1=2,418 p_1 =0,015 Z_2=0,264 p_2=0,791	4,1 (4,10;4,30) Z_1=1,209 p_1 =0,226 Z_2=2,343 p_2=0,019 Z_3 =2,343 p_3 =0,019	4,0 (4,00;4,10) Z_1=0,188 p_1 =0,850 Z_2=2,570 p_2=0,010 Z_3 =2,494 p_3 =0,012 Z_4 = 1,247 p_4 =0,212
Активность фактора XIII,%	50,0 (50,0;50,0)	75,0 (75,0;75,0) Z_1=2,611 p_1 =0,009	75,0 (75,0;75,0) Z_1=2,611 p_1 =0,009 Z_2=0 p_2=1,0	50,0 (50,0;50,0) Z_1=0 p_1 =1,0 Z_2=2,611 p_2=0,009 Z_3 =2,611 p_3 =0,009	50,0 (50,0;50,0) Z_1=0 p_1 =1,0 Z_2=2,611 p_2=0,009 Z_3 =2,611 p_3 =0,009 Z_4 = 0 p_4 =1,0

Примечания: в каждом случае приведены средняя величина (медиана Ме), нижний и верхний квартили(25%;75%) из 15 измерений;

Z_1,p_1- по сравнению с группой контроля;

Z_2,p_2-по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса;

Z_3,p_3- по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, предварительно подвергнутых 5-ти минутному ТГЧ- воздействию;

Z_4,p_4- по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, предварительно подвергнутых 15-ти минутному ТГЧ- воздействию.

Таблица 3

Изменения антикоагулянтной активности, фибринолитического потенциала крови у белых крыс-самцов при острой экспериментальной стресс-реакции и различных временных режимах облучения ТГЧ-волнами

Показатели гемостаза	Контроль (n=15)	Иммобилизационный стресс (n=15)	Стресс совместно с облучением (мин)		
			5 (n=15)	15 (n=15)	30 (n=15)
Антитромбин III, с	36,0 (33,0; 36,0)	29,8 (30,0; 30,1) $Z_1=3,564$ $p_1=3\cdot10^{-4}$	30,6 (30,0; 34,0) $Z_1=2,897$ $p_1=3\cdot10^{-3}$ $Z_2=0,820$ $p_2=0,411$	33,0 (30,0; 34,0) $Z_1=1,615$; $p_1=0,106$ $Z_2=1,512$; $p_2=0,13$ $Z_3=0,871$; $p_3=0,383$	36,0 (35,0; 36,0) $Z_1=0$; $p_1=1,0$ $Z_2=3,871$; $p_2=1\cdot10^{-4}$ $Z_3=3,820$; $p_3=1\cdot10^{-4}$ $Z_4=1,923$; $p_4=0,054$
Активность системы протеина С, в виде нормализованного отношения	0,87 (0,88; 0,88)	0,70 (0,70; 0,71) $Z_1=3,628$ $p_1=2\cdot10^{-4}$	0,73 (0,69; 0,80) $Z_1=3,477$ $p_1=5\cdot10^{-4}$ $Z_2=1,02$ $p_2=0,307$	0,82 (0,82; 0,87) $Z_1=2,381$; $p_1=0,017$ $Z_2=2,948$; $p_2=3\cdot10^{-3}$ $Z_3=2,872$; $p_3=4\cdot10^{-3}$	0,87 (0,87; 0,89) $Z_1=0,491$; $p_1=0,623$ $Z_2=3,363$; $p_2=7\cdot10^{-4}$ $Z_3=3,250$; $p_3=1\cdot10^{-3}$ $Z_4=2,343$; $p_4=0,019$
XIIa – калликреин-зависимый фибринолиз, мин	14,0 (13,0; 15,1)	24,0 (21,0; 25,0) $Z_1=4,666$ $p_1=3\cdot10^{-6}$	23,4 (22,0;25,0) $Z_1=4,666$ $p_1=3\cdot10^{-6}$ $Z_2=0,103$ $p_2=0,917$	16,5 (15,0; 19,0) $Z_1=2,571$; $p_1=0,01$ $Z_2=4,458$; $p_2=8\cdot10^{-6}$ $Z_3=4,541$;$p_3=6\cdot10^{-6}$	14,0 (13,0; 15,0) $Z_1=0,124$; $p_1=0,9$ $Z_2=4,666$; $p_2=3\cdot10^{-6}$ $Z_3=4,666$;$p_3=3\cdot10^{-5}$ $Z_4=4,582$; $p_4=5\cdot10^{-6}$
Индуцированный стрептокиназой эуглобулиновый фибринолиз, с	122,0 (12,0; 132,0)	177,0 (160,0; 190,0) $Z_1=3,628$ $p_1=2\cdot10^{-4}$	176,0 (170,0; 89,0) $Z_1=3,552$ $p_1=3\cdot10^{-4}$ $Z_2=0,302$ $p_2=0,762$	129,5 (120,0; 140,0) $Z_1=0,831$;$p_1=0,0405$ $Z_2=3,59$; $p_2=3\cdot10^{-4}$ $Z_3=3,477$; $p_3=5\cdot10^{-4}$	122,0 (120,0; 131,0) $Z_1=0$; $p_1=1,0$ $Z_2=3,741$; $p_2=1\cdot10^{-4}$ $Z_3=3,59$; $p_3=3\cdot10^{-4}$ $Z_4=0,944$; $p_4=0,344$
Индекс резерва плазминогена, %	67,1 (61,5; 66,6)	45,5 (42,1; 50,0) $Z_1=3,628$ $p_1=3\cdot10^{-4}$	45,8 (42,3; 47,5) $Z_1=3,552$ $p_1=3\cdot10^{-4}$ $Z_2=0,340$ $p_2=0,733$	62,3 (57,1; 66,6) $Z_1=0,831$; $p_1=0,405$ $Z_2=3,59$; $p_2=3\cdot10^{-4}$ $Z_3=3,477$; $p_3=5\cdot10^{-4}$	67,1 (64,5; 67,5) $Z_1=0,453$; $p_1=0,65$ $Z_2=3,74$; $p_2=1\cdot10^{-4}$ $Z_3=3,666$; $p_3=2\cdot10^{-4}$ $Z_4=1,474$; $p_4=0,14$

Примечания: в каждом случае приведены средняя величина (медиана Ме), нижний и верхний квартили (25%;75%) из 15 измерений;

Z_1,p_1- по сравнению с группой контроля;

$Z_2$$p_2$-по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса;

Z_3,p_3- по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, предварительно подвергнутых 5-ти минутному ТГЧ- воздействию;

Z_4,p_4- по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, предварительно подвергнутых 15-ти минутному ТГЧ- воздействию.

Таблица 4

Динамика изменения концентрации маркеров ДВС-синдрома у белых крыс-самцов при острой экспериментальной стресс-реакции и различных временных режимах облучения ТГЧ-волнами

Показатели коагуляционного гемостаза	Контроль (n = 15)	Иммобилизационный стресс (n = 15)	Стресс совместно с облучением в течение (мин)		
			5 (n = 15)	15 (n=15)	30 (n=15)
РФМК – тест, мг/100 мл	3,5 (3,0; 4,0)	4,4 (4,0;4,5) Z_1=4,085 p_1=0,00004	4,4 (4,0;4,5) Z_1=3,940 p_1=0,00008 Z_2=0,062 p_2=0,950	3,7 (3,0;4,0) z_1=1,119 p_1 =0,262 Z_2=3,338 p_2=0,0008 Z_3 =3,193 p_3 =0,001	3,3 (3,0; 3,5) Z_1=0,872 p_1 =0,382 Z_2=4,408 p_2=0,00001 Z_3 =4,364 p_3 =0,00001 Z_4 = 2,051 p_4 =0,040
Клампинг-тест (тест склеивания стафилококков), мкг/мл	2,0 (2,0; 2,0)	4,4 (4,0;4,0) Z_1=3,023 p_1 =0,002	4,4 (4,0;4,1) Z_1=3,023 p_1 =0,002 Z_2=0 p_2=1,0	2,05 (2,0;2,0) Z_1=0 p_1 =1,0 Z_2=2,798 p_2=0,005 Z_3 =2,766 p_3 =0,005	1,85 (2,0; 2,0) Z_1=0,377 p_1 =0,705 Z_2=3,099 p_2=0,001 Z_3 =3,099 p_3 =0,001 Z_4 = 0,340 p_4 =0,733

Примечания: в каждом случае приведены средняя величина (медиана Ме), нижний и верхний квартили(25%;75%) из 15 измерений;

Z_1,p_1- по сравнению с группой контроля;

$Z_2$$p_2$-по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса;

Z_3,p_3- по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, предварительно подвергнутых 5-ти минутному ТГЧ- воздействию;

Z_4,p_4- по сравнению с группой животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса, предварительно подвергнутых 15-ти минутному ТГЧ- воздействию

Анализ результатов исследования фибринолитической активности крови и её коагуляционных свойств у животных, находящихся в состоянии стресса и подвергшихся воздействию ТГЧ-облучения в течение 15 минут, показал частичное, но более выраженное, чем при 5-минутном режиме облучения, восстановление антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови, нормализацию течения всех фаз коагуляционного каскада. Это подтверждается наличием статистически достоверных различий указанных показателей по сравнению с данными группы животных, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса, и животных, подвергнутых 5-минутному облучению (табл. 1-4).

При 30-минутном облучении животных, находящихся в состоянии острого иммобилизационного стресса,

ТГЧ-электромагнитным полем на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота, наблюдалось исчезновение маркеров ДВС-синдрома и полное восстановление патологически измененных показателей системы гемокоагуляции (табл. 1-4).

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать вывод о положительном влиянии ТГЧ-излучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц на коагуляционные свойства крови у животных, находящихся в состоянии жесткого иммобилизационного стресса. Наиболее эффективными в восстановлении показателей гемокоагуляции оказались 15- и 30- минутные режимы облучения. При 5-минутном режиме облучения положительный эффект на показатели, характеризующие коагуляционный потенциал крови, незначителен.

Обсуждение результатов

Значительная распространенность острых стресс-зависимых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, тромбофилий, их ведущая роль в структуре инвалидизации и смертности в развитых странах мира заостряет внимание исследователей на поиске новых форм коррекции гемостазиологических нарушений, составляющих одно из ключевых звеньев их патогенеза [1].

Важным результатом исследований последних лет, имеющим большое значение для теоретической и клинической медицины и позволившим по – новому интерпретировать молекулярные механизмы различных физиологических процессов в целом, является установление роли оксида азота в организме человека и животных [13].

Принимая во внимание тот факт, что электромагнитное излучение крайне высокой частоты может воздействовать на основные факторы, играющие важную роль в формировании гемостатического потенциала, нами изучена возможность коррекции стресс-зависимых изменений системы гемостаза с помощью ТГЧ электромагнитного поля на частотах молекулярного спектра поглощения и излучения оксида азота 150,176-150,664 ГГц [5, 6].

В настоящее время предложено несколько научных подходов к объяснению механизмов воздействия на биологические объекты (на организменном, клеточном и молекулярных уровнях) электромагнитного излучения терагерцовой частоты. Наиболее полным нам представляется подход, разработанный О.В. Бецким, Н.Д. Девятковым, В.Ф. Киричуком, О.Н. Антиповой и рядом других авторов. Основные положения этого подхода позволяют сделать заключение, что воздействие электромагнитного излучения терагерцовой частоты является действенным инструментом по управлению синтезом эндогенного оксида азота в биологической среде, а также биохимическими реакциями, способствующими взаимодействию его с продуктами метаболических процессов [5, 6].

Данные многочисленных литературных публикаций, посвященных исследованию роли оксида азота в организме млекопитающих, свидетельствуют, в том числе, о его важной функции как активного клеточного регулятора – мессенджера в гемореологических, гемокоагуляционных и микроциркуляторных процессах [12]. Под влиянием оксида азота происходит изменение геометрических параметров сосудов вследствие их дилатации, нормализация функционального состояния клеточной стенки, а также коагуляционного потенциала крови и микроциркуляции [11-15].

Нами показано, что проводимое параллельно с действием стрессорного агента облучение ТГЧ электромагнитным излучением на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида

азота предупреждает развитие острых стресс-зависимых изменений в системе гемостаза, что свидетельствует о принципиальной возможности коррекции этой патологии данным видом излучения.

Облучение животных в значительной мере предотвращает гиперкоагуляционный эффект острого стресса, что обусловлено снижением активности протромбинового комплекса, замедлением скорости формирования фибринового сгустка, нормализацией антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза. Возможно, это связано, с одной стороны, с тем, что экзогенное воздействие электромагнитного излучения крайне высокой частоты приводит к изменению вращательной составляющей полной энергии молекул NO. В процессе этого взаимодействия энергия КВЧ-кванта расходуется на переход молекул на более высокий вращательный энергетический уровень, в результате чего, происходит увеличение вращательной кинетической энергии и диффузионной способности молекул NO, что таким образом и приводит к изменению реакционной способности молекул NO [6]. Доказано, что вращательный молекулярный спектр излучения и поглощения оксида азота находится именно в ТГЧ-диапазоне – 150,176-150,664 ГГц [23, 24]. С другой стороны это может быть связано с восстановлением, за счет воздействия КВЧ электромагнитного излучения на частотах молекулярного спектра оксида азота, нарушенных при стрессе функциональных свойств тромбоцитов, запускающих каскадный механизм процесса свертывания крови [9].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что на экспериментальной модели нарушений коагуляционных свойств крови при иммобилизационном стрессе под влиянием ТГЧ электромагнитного излучения на частотах молекулярного спектра оксида азота 150,176-150,664 ГГц наблюдается восстановление основных показателей гемокоагуляции и фибринолитического потенциала крови. Это дает основания полагать, что данный вид излучения обладает антистрессовым (стресс-лимитирующим) эффектом.

Литература

1. ***Steptol A.*** Stress and illness – Psychologist, 1993, vol.6, p.76-78.
2. ***Takeda H.*** Stress-induced gastric mucosal lesion and platelet aggregation in rats – J.Clin. Gastroenterology, 1994, vol.14, p.145-148.
3. ***Иванов С.Г.*** О сравнительной эффективности немедикаментозных и лекарственных методов лечения гипертонической болезни – Тер. Архив, 1993, №1, с. 44-47.
4. ***Affled K., Gadischke J., Reininger A.*** Thrombosis formation and flow – Int.J. Arif. Organs, 1994, vol.17, p.435-436.
5. ***Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В., и соавт.*** Оксид азота и электромагнитные излучения КВЧ – Биомед. технологии и радиоэлектроника, 2002, №10, с.95-108.
6. ***Бецкий О.В., Лебедева Н.Н.*** Современные представления о механизмах воздействия низкоинтенсивных миллиметровых волн на биологические объекты – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2001, № 3, с.5-18.
7. ***Киричук В.Ф., Волин М.Ф., Креницкий А.П., и соавт.*** Тромбоциты в реакциях системы гемостаза на КВЧ-воздействия, Саратов: Изд-во СГМУ, 2002.
8. ***Киричук В.Ф., Малинова Л.И., Креницкий А.П., и соавт.*** Гемореология и электромагнитное излучение КВЧ-диапазона, Саратов: Изд-во СГМУ, 2003.
9. ***Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Креницкий А.П., и соавт.*** Харак-

тер сдвигов в активности тромбоцитов белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса, под влиянием КВЧ-облучения на частотах оксида азота – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2004, №2, с. 49-56.

10. ***Журавлёва И.А., Виноградова Н.А.*** Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии – Клин. мед., 1997, № 4, с. 18-21.
11. ***Aiello S., Remuzzi G.*** Nitric oxide (endothelin balance after nephron reduction) – Lancet, 1998, vol. 53, p. 3-67.
12. ***Anggard E.*** Nitric oxide: mediator, murderer and medicine – Lancet, 1994, vol. 343, p. 11-12.
13. ***Bacdamann S., Mundel P.*** Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function – Am. J. Kidney Dis., 1994, vol. 24, p. 112-129.
14. ***Culotta E., Kosbland D.E.*** NO news is good news – Science, 1992, vol. 258, p. 1862-1865.
15. ***Furchgott R.F., Jothianandan D.*** Endothelium-dependent and independent vasodilatation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light – Blood Vessels, 1991, vol. 28, p.52-61.
16. ***Реутов В.П., Сорокина Е.Г.*** NO-синтетазные и нитритредуктазные компоненты цикла оксида азота – Биохимия, 1998, № 63, с.1029-1040.
17. ***Radomsky M., Palmer R., Moncada S.*** An L-arginin/nitric oxide pathway present in human platelet regulation agregation – Proc.Natl.Acad. Sci USA, 1990, vol. 87, p. 5193-5197.
18. ***Клещев А.Л.*** Создание физиологически активного депо окиси азота в организме животных – Бюлл. Сибирского отд. АМН СССР, 1988, № 2, с. 41-44.
19. ***Конако Фредерико, Фэйтс Д.*** Терагерцовые волны – Ломоносов, 2002, № 5, с. 1-9.
20. ***Логинов В.В, Русяев В.Ф.***Влияние электромагнитного излучения КВЧ на эритроциты человека – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 1999, № 1, с. 5-21.
21. ***Антонов А.М., Беликина Н.В., Георгиева С.А., и соавт.*** Адаптационные реакции организма и система свертывания крови. Тез. науч. сообщ. X съезда Всероссийского физиол. об-ва им. И.П. Павлова, Ереван, 1964, № 2, с. 47.
22. ***Креницкий А.П., Киричук В.Ф., Тупикин В.Д, и соавт.*** Квазиоптический КВЧ генераторный комплекс моделирования детерминированных шумов для биофизических исследований – Биомед. технологии и радиоэлектроника, 2003, №2, с. 17-24.
23. ***Башаринов А.Е., Тучков Л.Г., Поляков В.М.*** Измерение радиотепловых и плазменных излучений в СВЧ-диапазоне, Москва: Советское радио, 1968.
24. ***Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В.*** Панорамно-спектрометрический комплекс для исследования тонких структур молекулярных спектров физических и биологических сред – Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2001, № 8, с. 35-47.

Coagulation activity and fibrinolytic potential of blood in sharp experimental stress and THz therapy

Kirichuk V.F., Tsymbal A.A., Antipova O.N., Kreniskiy A.P., Mayborodin A.V., Tupikin V.D.

The frequency effects of nitrogen oxide radiation and absorption molecular spectrum (150,176-150,664 GHz) on the blood coagulation properties of white laboratory rats subjected to chronic immobilization stress have been studied. It was revealed that terahertz exposure had restored of hemostasis coagulation mechanism.

Патология гемокоагуляции, фибринолиза в условиях хронического стресса и терагерцовая терапия



Киричук В.Ф.*, Цымбал А.А.*, Антипова О.Н.*, Тупикин В.Д., Майбородин А.В.**, А.П. Креницкий А.П.****

*Кафедра нормальной физиологии Государственного медицинского университета, г. Саратов
**ОАО «Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры», г. Саратов*

Изучено влияние электромагнитного излучения терагерцовой частоты молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц с помощью специально разработанного генератора, формирующего указанные спектры, на коагуляционные свойства крови белых крыс-самцов, находящихся в состоянии хронического иммобилизационного стресса. Показано, что при облучении животных электромагнитным излучением терагерцовой частоты молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц происходит восстановление нарушенных коагуляционных свойств крови, эффективность которого зависит от времени облучения.

12 октября 1998 года Нобелевский Комитет присудил Нобелевскую премию в области медицины и физиологии Роберту Фурчготу, Луису Игнарро и Фриду Мураду за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы [1-3].

Простейшее химическое соединение – оксид азота – непрерывно продуцируется ферментативным путем в организме, выполняя функцию одного из универсальных регуляторов физиологических, патофизиологических и биохимических процессов [4]. Оксид азота участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов как антагонист адренергической нервной системы [4]. Высокая эффективность взаимодействия NO с гемоглобином (в 1500 раз активнее, чем CO) in vivo приводит к распространенной локализации биологических эффектов оксида азота на определенных участках сосудов [4, 5]. Оксид азота ингибирует агрегацию тромбоцитов, воздействует на фибринолитическую активность крови, регулируя высвобождение активатора плазминогена и ингибитора-1 активатора плазминогена, и облегчает растворение тромбоцитарных агрегатов, модулируя внутрисосудистое свертывание крови и воспалительный процесс в сосудистой стенке [5].

Оксид азота функционирует в центральной и вегетативной нервной системе, являясь важным нейромедиатором. Функции нейронального оксида азота чрезвычайно многообразны.

Оксид азота функционирует в центральной и вегетативной нервной системе, являясь важным нейромедиатором. Функции нейронального оксида азота чрезвычайно многообразны: он контролирует осцилляторную активность нейронов, является медиатором ноцицепции, термогенеза, обоняния. Он снижает тревожность, играет центральную роль в процессе долгосрочной потенциации и, соответственно, обучения и памяти. Оксид азота участвует в передаче нервного импульса по эфферентным волокнам и регуляции деятельности органов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [5].

Регуляторное действие оксида азота во всех этих системах реализуется генерацией его из гуанидинового атома азота L-аргинина семейством уникальных цитохром-Р-450-подобных

гемопротеидов-NOS, которые присоединяют молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [6, 7].

Исследование и разработка методов регулирования секреции, поддержания уровня физиологической концентрации и реакционной способности эндогенного оксида азота в клетках, органах и в организме в целом представляет несомненный научный и практический интерес для теоретической и клинической медицины. В связи с этим в настоящее время постоянно ведутся интенсивные поиски методов по созданию фармакологических препаратов, регулирующих секрецию и функциональную активность молекул оксида азота в клетках, органах и в организме в целом. Однако фармакологическая регуляция реакционной способности и секреции оксида азота в живом организме может сопровождаться возникновением ряда стойких нежелательных побочных и в ряде случаев тяжелых аллергических реакций, что ограничивает широту применения данных лекарственных средств [8, 9].

Это диктует необходимость изыскания неинвазивных физических регуляторов образования и секреции эндогенного оксида азота на основе естественных физиологических процессов. Перспективным с точки зрения поставленной задачи является использование низкоинтенсивного излучения КВЧ- и ТГЧ-диапазонов электромагнитных волн [10].

Медицинская практика последних 10-15 лет с огромным успехом применяет КВЧ-волны для лечения различных заболеваний в кардиологии, хирургии, травматологии, гинекологии, дерматологии, эндокринологии, фтизиатрии и др. [11]. Однако продолжает расширяться диапазон лечебных частот и средств КВЧ-терапии, используемых в медицинской практике. Новый эффективный, лишенный побочных эффектов, перспективный метод лечения и коррекции чрезвычайно широкого спектра заболеваний – терапия электромагнитным излучением терагерцового диапазона или терагерцовая терапия [12].

Терагерцовый диапазон частот лежит на границе между электроникой и фотоникой от 100 ГГц до 10 ТГц (1 ТГц = 10^3 ГГц) или в длинах волн от 3 мм до 30 μм. Снизу он определен частотно-временным ограничением (более 100 ГГц) электронных переходов в полупроводниковых структурах, а сверху – максимальной длиной волны квантовых перходов лазерных структур. Этот диапазон волн находится на шкале электромагнитных волн между КВЧ-диапазоном и оптическим инфракрасным диапазоном и частично перекрывает высокочастотную частот КВЧ-диапазона (100-300 ГГц) и низкочастотную часть инфракрасного диапазона. Максимальная энергия кванта $h\nu$ в КВЧ-диапазоне составляет $1{,}17 \cdot 10^{-3}$ эВ, а в терагерцовом на два порядка выше, то есть ~ 10^{-1} эВ. Ниже энергии кванта в КВЧ-диапазоне оказываются энергия вращения молекул вокруг связей (10^{-4}-10^{-3} эВ), энергия куперовских пар при сверхпроводимости (10^{-6}-10^{-4} эВ) и энергия магнитного упорядочения (10^{-6}-10^{-4} эВ). В терагерцовом диапазоне частот энергия кванта больше указанных фундаментальных энергетических состояний вещества, включая дополнительный (по сравнению с КВЧ), более высокий уровень молекулярного состояния вещества – энергию колебательных уровней молекул (10^{-2}-10^{-1} эВ), который уже близок к энергии ионизации. Энергия взаимодействия при равенстве сил притяжения и отталкивания молекул имеет значение порядка (10^{-1}-10^{-2} эВ). Таким образом, можно полагать, что реакционная способность молекул будет на два порядка выше, чем при возбуждении КВЧ-квантом [10, 13].

Установлено, что рассматриваемый диапазон волн используется живыми организмами для связи и управления, при этом сами живые организмы излучают колебания милли-

метрового диапазона. Волны, возбуждаемые в организме при облучении его ТГЧ-излучением, в известной мере имитируют сигналы внутренней связи и управления (информационные связи) биологических объектов. В результате восстанавливается нормальное по спектру и мощности излучение, свойственное здоровому организму. Таким образом, представленный диапазон частот качественно не изменяет организм, но может отрегулировать, нормализовать его функциональное состояние в пределах, присущих данному биологическому виду [14].

С другой стороны, терагерцовый диапазон частот все больше обращает на себя внимание, поскольку в этом диапазоне в основном сосредоточены частотные спектры излучения и поглощения важнейших активных клеточных метаболитов (NO, O_2, CO_2, CO, OH- и др.) [15].

Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона дают основания и открывают перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: «терагерцовая терапия» и «терагерцовая диагностика» [12].

Совершенно закономерно, что наибольший интерес в экспериментальной науке вызывает электромагнитные волны молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота150,176-150,664 ГГц. Оксид азота, являясь одним из важнейших биологических медиаторов, вовлечен во множество физиологических и патофизиологических процессов [16]. Показано, что электромагнитное излучение молекулярного спектра оксида азота 150,176-150,664 ГГц, также обладает стресс-лимитирующим эффектом» [17].

К настоящему времени накоплен экспериментальный материал о закономерностях влияния данного вида излучения на микроциркуляторные, реологические свойства крови и тромбоцитарное звено системы гемостаза [18-20]. Однако данные о закономерностях воздействия низкоинтенсивного ТГЧ-излучения на частотах молекулярного спектра оксида азота 150,176-150,664 ГГц на коагуляционное звено системы гемостаза и фибринолитический потенциал крови в условиях хронического стресса отсутствуют.

Цель настоящего исследования – изучение влияния электромагнитного излучения терагерцового диапазона молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц на коагуляционное звено системы гемостаза, антикоагулянтную активность крови, систему протеина С, фибринолитический потенциал крови, динамику концентрации маркеров ДВС-синдрома крови белых крыс-самцов при экспериментальной хронической стресс-реакции и возможности коррекции возникших стресс-индуцированных изменений в процессе гемокоагуляции с помощью данного вида излучения.

Материалы и методика

Для решения поставленной задачи проводилось изучение образцов бедной тромбоцитами плазмы 45-ти белых нелинейных крыс-самцов массой 180-220 грамм. Для воспроизведения экспериментальной стресс-реакции использовался длительный иммобилизационный стресс: ежедневная жесткая 3-часовая фиксация крыс в положении на спине на протяжении 6 суток. Экспериментальные животные были размещены в специально оборудованном помещении, доступ в которое был ограничен. Комната была обеспечена принудительной вентиляцией (12 объемов в час), исключающей рециркуляцию воздуха. Температура и относительная влажность воздуха регистрировались ежедневно, колебания температуры составляли от 20°C до 25 °C, влажности - от 40 до 70 %. Освещение было естественным. Животные получали питьевую воду без ограничения из стеклянных бутылок объемом 0,5 литра через стеклянные наконечники. На протяжении всего эксперимента крысы получали сбалансиро-

ванный корм, содержащий все необходимые компоненты и составленный в соответствии с нормами, установленными Приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.1988 года. Для устранения влияния сезонной и циркадной зависимости на показатели системы гемостаза эксперименты проводились в осеннее-зимний период во второй половине дня. Все животные при проведение эксперимента находились в одинаковых условиях.

Исследование включало 3 серии эксперимента: 15 интактных крыс – группа контроля; 15 животных, находящихся в состоянии хронического 6-ти дневного иммобилизационного стресса, – группа сравнения; 15 животных с хроническим шестидневным иммобилизационным стрессом, получивших 6-ти дневное (до иммобилизации) облучение ТГЧ-волнами в течение 30 мин – опытная группа.

30-минутный режим облучения выбран в связи с его максимальным нормализующим влиянием на показатели гемокоагуляции в острой стресс-реакции и состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в условиях хронической стресс-реакции [11].

Облучение животных, находящихся в состоянии хронического (длительного) иммобилизационного стресса, проводилось ежедневно электромагнитными волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц (длина волн 1,991-1,997 мм), на предварительно выбритый участок кожи площадью 3 см^2 над областью мечевидного отростка грудины. Облучатель располагался на расстоянии 1,5 см над поверхностью тела животного. Мощность излучения генератора – 0,7мВт, а плотность мощности, падающей на участок кожи размером 3 см^2, составляла 0,2 мВт/см^2. Доза облучения определялась плотностью мощности, падающей на кожу, и заданным временем облучения. Продолжительность однократного ежедневного облучения составляла 30 мин. В группах контроля и сравнения проводились такие же манипуляции, сопутствующие облучению, как и у животных опытной группы.

Для облучения животных использовался малогабаритный переносной медицинский аппарат «КВЧ-NO», разработанный в Медико-технической ассоциации «КВЧ» (г. Москва) совместно с ФГУП «НПО-Исток» (г. Фрязино) и ОАО ЦНИИИА (г. Саратов). Структура молекулярного ТГЧ-спектра электромагнитного излучения оксида азота формируется в нем в соответствии с методами, предложенными и реализованными в квазиоптическом КВЧ-генераторном комплексе моделирования детерминированных шумов для биофизических исследований, разработанным в ОАО ЦНИИИА [22].

Забор крови для исследования осуществляли в пластиковые пробирки путем пункции правых отделов сердца. В качестве стабилизатора крови использовался 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1.

Состояние системы коагуляционного гемостаза исследовалось с помощью серии тестов, выполненных на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 «Solar» (Республика Беларусь, г.Минск) с использованием реактивов фирмы НПО "РЕНАМ" (г. Москва, Россия). 1-фаза процесса свертывания крови оценивалась путем определения активированного частичного тромбопластинового времени, характеризующего формирование кровяной протромбиназы; 2-я фаза – протромбинового времени, международного нормализованного отношения (МНО), отражающих образование тканевой протромбиназы, 3-я фаза свертывания крови – по уровню фибриногена, величине тромбинового времени и активности фактора XIII в плазме крови. Антикоагулянтная активность крови исследована с помощью определения активности естественного прогрессивного антикоагулянта антитромбина-III и оценки системы протеина С плазмы крови. Фибринолитический потенциал крови изучен с помощью Хагеман-зависимого и индуцированного стрептокиназой эуг-

лобулинового фибринолиза, расчетом индекса резерва плазминогена. Наличие маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) устанавливалось РФМК-тестом и кламминг-тестом. РФМК-тест (фенантролиновая проба) предназначен для выявления тромбинемии (по количеству фибрин-мономера и его растворимых фибрин-мономерных комплексов) как одного из основных признаков внутрисосудистого свертывания крови при тромбозах, тромбоэмболиях, ДВС-синдромах различного генеза. Клампинг-тест (тест склеивания стафилококков) используется для определения содержания ранних продуктов деградации фибриногена (РПДФ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в биологических жидкостях, в частности, в сыворотке крови. Особенностью набора является то, что, тест основан на способности клеток некоторых штаммов золотистого стафилококка рецепторно взаимодействовать с РПДФ и РФМК. Такое взаимодействие учитывается визуально по агглютинации бактериальных клеток.

При расчете МНО, международный индекс чувствительности тромбопластина равнялся 1,0 (тромбопластин тканевой экстракт из головного мозга человека, реактивы фирмы «Технология-Стандарт», серия Б01009, г. Барнаул, Россия).

Подобный комплексный подход в изучении состояния всех фаз коагуляционного каскада, антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови позволил не только дать оценку всем звеньям этой поликомпонентной системы, но и получить интегральную информацию о состоянии про- и антитромботического потенциалов крови для оценки патофизиологических механизмов, вызвавших эти изменения, с целью разработки адекватных методов их коррекции указанным видом излучения.

Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0, реализованных на PC IBM Pentium IV. Данные представлены в виде M±m, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений показателей коагуляционного звена системы гемостаза проверялись гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса) и равенства дисперсий (критерий Ливина). В случае нормальных распределений и выполнения условий равенства дисперсий, для сравнения значений использовался t-критерий Стьюдента, в случае распределений, отличных от нормальных – U-Test Mann-Whitney. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты проведенных серий экспериментов показывают, что длительная шестидневная жесткая иммобилизация белых крыс-самцов приводит к развитию глубокого «стресс-синдрома», проявляющегося как в резких нарушениях гемостатических функций, так и в изменении поведения животных.

Животные, подвергнутые длительной хронической иммобилизации, начиная с 2-3-х суток эксперимента, становились тревожными, агрессивными, реагировали на слабые раздражители, отказывались от пищи. У некоторых животных развился ограниченный геморрагический синдром, проявляющийся длительным истечением небольшого количества крови из мест фиксации (лапки животного).

При исследовании коагуляционного звена системы гемостаза, антикоагулянтной активности крови, системы протеина С, фибринолитического потенциала крови выявлены статистически достоверные ($p<0,05$), по сравнению с группой контроля, значительные

изменения: удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение протромбинового времени и МНО, что обусловлено дефицитом образования кровяной и тканевой протромбиназы; одновременно снижена активность III фазы коагуляционного каскада, так как тромбиновое время имеет четкую тенденцию к удлинению, что обусловлено гипофибриногенемией и избыточным накоплением в плазме продуктов деградации фибрина, обладающих антитромбиновым действием. Концентрация фибриногена резко снижается, происходит снижение активности фибринстабилизирующего фактора (табл. 1).

Таблица 1

Изменения состояния фаз коагуляционного каскада крови у белых крыс-самцов в условиях хронического стресса и предварительного 30-минутного облучения ТГЧ-волнами молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота (M ± m)

Показатели гемостаза	Контроль (n = 15)	Хронический (шестидневный) иммобилизационный стресс (n = 15)	Предварительное шестидневное облучение в течение 30 минут (n= 15)
АЧТВ, с	20,5± 0,9	30,1±0,7 $p_1 < 0,05$	20,0±0,81 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Протромбиновое время, с	21,6±0,7	25,7±0,7 $p_1 < 0,05$	21,4±0,90 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Международное нормализованное отношение (МНО), (усл.ед.)	1,39± 0,6	1,65±0,9 $p_1 < 0,05$	1,38±0,90 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Тромбиновое время, с	22,8± 0,7	26,3±0,8 $p_1 < 0,05$	22,7±0,90 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Фибриноген, г/л	4,0 ± 0,9	2,4±0,9 $p_1 < 0,05$	4,1±0,70 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Активность фактора XIII, %	50,0± 0,9	25,0± 0,9 $p_1 < 0,05$	50,0± 0,9 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 - по сравнению с группой контроля, p_2 - по сравнению с группой животных в состоянии хронического иммобилизационного стресса

Вместе с этим падает активность естественного антикоагулянта антитромбина-III, снижается активности системы протеина С (табл. 2). Хагеман-зависимый и индуцированный стрептокиназой эуглобулиновый фибринолиз активируется, возрастает индекс резерва плазминогена. Обнаружено большое количество ранних продуктов деградации фибриногена и растворимых фибрин-мономерные комплексов, характерных для внутрисосудистого тромбообразования (табл. 2).

Таблица 2

Изменения антикоагулянтной активности, фибринолитического потенциала крови и концентрации маркеров ДВС-синдрома у белых крыс-самцов в условиях хронического стресса и предварительного 30-минутного облучения ТГЧ-волнами молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота (M ± m)

Показатели гемостаза	Контроль (n = 15)	Хронический (шестидневный) иммобилизационный стресс (n = 15)	Предварительное шестидневное облучение в течение 30 минут (n=15)
Антитромбин III, с	36,0± 0,90	27,0±0,7 $p_1 < 0,05$	36,2±0,9 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Активность системы протеина С (усл.ед.)	0,88± 0,8	0,69±0,3 $p_1 < 0,05$	0,87±0,4 $p_1 > 0,10$ $p_2 < 0,05$
XIIa – калликреин-зависимый фибринолиз, мин	14,0± 0,8	13,0±0,9 $p_1 < 0,05$	14,2±0,9 $p_1 > 0,10$ $p_2 < 0,05$
Индуцированный стрептокиназой эуглобулиновый фибринолиз, с	120,0±0,9	118,0±0,9 $p_1 < 0,05$	121,0±0,9 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Индекс резерва плазминогена, %	66,6±0,8	67,7±0,9 $p_1 < 0,05$	66,1±0,9 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
РФМК-тест, мг/100 мл	3,5±0,3	8,0±0,9 $p_1 < 0,05$	3,5±0,1 $p_1 > 0,10$ $p_2 < 0,05$
Клампинг-тест (тест склеивания стафилококков), мкг/мл	2,0 ± 0,7	8,0±0,7 $p_1 < 0,05$	2,0±0,9 $p_1 > 0,10$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 - по сравнению с группой контроля, p_2 - по сравнению с группой животных в состоянии хронического иммобилизационного стресса

Предварительное ежедневное в течение 6-ти дней 30-ти минутное облучение животных, находящихся в состоянии хронического иммобилизационного стресса, электромагнитными волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц (длина волн 1,991-1,997 мм) вызывало полное восстановление патологически измененных показателей системы свертывания крови, антикоагулянтной активности, состояния системы протеина С, фибринолитического потенциала крови.

На основании проведенных серий собственных экспериментов можно сделать вывод о том, что электромагнитное излучение терагерцового диапазона молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц обладает выраженным антистрессовым и коагуляционностабилизирующим эффектами. Ежедневный 30–ти минутный режим облучения жи-

вотных, подвергнутых жесткой длительной шестидневной иммобилизации, электромагнитным излучением терагерцового диапазона молекулярного спектра оксида азота 150,176-150,664 ГГц может служить профилактическим методом предотвращения нарушений в микроциркуляции за счет сохранения нормального коагуляционного и фибринолитического потенциалов крови.

Обсуждение результатов

Одним из важных системных проявлений общей стресс-реакции является дезорганизация состояния различных звеньев системы гемостаза [23]. Известно, что даже в первые 15-30 секунд после начала действия стрессорного агента повышается активность ацетилхолинэстеразы и количество катехоламинов. Катехоламины, выделяющиеся в кровоток при остром стрессе, могут активировать процесс свертывания крови по внешнему и внутреннему путям активации протромбиназы и вызывать гиперкоагуляционный эффект острой стресс-реакции. Степень развивающихся нарушений различна в зависимости от характера стрессорного агента, его силы, длительности воздействия [24].

В результате проведения экспериментальных исследований у остро иммобилизированных белых крыс нами также обнаружены гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза и признаки внутрисосудистого тромбообразования [21].

Однако при длительной иммобилизации (хроническом стрессе) нами отмечено развитие коагулопатии потребления и значительная активация фибринолитического процесса. Развивающаяся коагулопатия потребления проявляется резким снижением содержания в крови фибриногена, протромбина, фибринстабилизирующего фактора. В результате истощения факторов свертывания и других компонентов коагуляционного каскада крови у животных развивались геморрагические явления [25].

У хронически иммобилизированных белых крыс обнаружена активация фибринолитического потенциала крови и резкое накопление в крови продуктов деградации фибриногена и, следовательно, снижение его содержания в крови.

Активация фибринолитической системы крови в данном случае обусловлена различными механизмами. Одним из важнейших из них является усиление продукции эндотелием тканевого активатора плазминогена [26]. Стимулировать фибринолиз могут также тромбоцитарные и лейкоцитарные активаторы [26]. Кроме того, активированный протеин С подавляет выделение эндотелием ингибитора активатора плазминогена, вследствие чего поступление в кровь активатора плазминогена не контролируется и, следовательно, значительно усиливается [25]. Активация фибринолитического потенциала крови приводит к образованию значительного количества плазмина, который проявляет следующие свойства: вызывает деградацию фибрина, что в условиях наших экспериментов приводит к значительному повышению содержания в крови продуктов деградации фибрина; вызывает деградацию фибриногена и, как следствие, снижение его содержания в крови, что зафиксировано нами в ходе эксперимента; обусловливает протеолиз коагулирующих факторов, в том числе фибринстабилизирующего фактора, вследствие чего нами отмечено снижение активности XIII фактора [26]. Определенная часть плазмина расщепляет фибриноген и другие нестабилизированные продукты его превращения – фибрин-мономеры, комплексы фибрин-мономеров с фибриногеном. Таким образом, под влиянием плазмина одновременно происходят фибринолиз и фибриногенолиз с накоплением в кро-

ви продуктов деградации фибрина и фибриногена [26].

Высокая концентрация продуктов деградации фибриногена и фибрина, обнаруженная нами в ходе эксперимента, обладает выраженным влиянием на систему гемостаза: ингибирует действие тромбина, ингибирует полимеризацию фибрина, нарушает функцию тромбоцитов и др. [26]. В связи с указанными свойствами продукты деградации фибрина и фибриногена, накапливаясь в большом количестве, вызывают развитие геморрагического синдрома, проявляющегося в проведенных нами экспериментах петехиальными кровоизлияниями, «синяками» на лапках в местах фиксации и слизистых оболочках, продолжающимся неинтенсивным излиянием жидкой крови из места пункции сердца при заборе крови [26].

Многочисленные литературные публикации, посвященные исследованию роли оксида азота в организме млекопитающих, свидетельствуют о его важной функции как активного клеточного регулятора – мессенджера в гемореологических, гемокоагуляционных и микроциркуляторных процессах [27]. Под влиянием оксида азота происходит изменение геометрических параметров сосудов вследствие их дилатации, нормализация функционального состояния клеточной стенки, фибринолитической активности, коагуляционного потенциала крови, и микроциркуляции [27].

Нами показано, что предварительное шестидневное облучение ТГЧ-электромагнитным излучением на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота предупреждает развитие стресс-зависимых изменений в системе гемостаза и фибринолиза, что свидетельствует о принципиальной возможности коррекции этих изменений данным видом излучения.

Облучение животных терагерцовыми электромагнитными волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц (длина волн 1,991-1,997 мм) в значительной мере предотвращает развитие выше описанных нарушений в системе гемостаза, в связи с тем, что под воздействием этого электромагнитного излучения происходит нормализация течения коагуляционного каскада, антикоагулянтного звена системы гемостаза, регуляция фибринолитической активности крови, в том числе за счет усиления высвобождения активатора плазминогена и ингибитора-1 плазминогена из сосудистой стенки, а также дезагрегации тромбоцитарных агрегатов [26].

Возможно, это связано, с одной стороны, с тем, что экзогенное воздействие электромагнитного излучения терагерцовой частоты150,176-150,664 ГГц приводит к изменению вращательной составляющей полной энергии молекул NO. В процессе этого взаимодействия энергия ТГЧ-кванта расходуется на переход молекул на более высокий вращательный энергетический уровень, в результате чего происходит увеличение вращательной кинетической энергии и диффузионной способности молекул NO, что приводит к изменению их реакционной способности [14]. Известно, что вращательный МСИП оксида азота находится именно в ТГЧ-диапазоне – 150,176-150,664 ГГц [15].

С другой стороны, это может быть связано с восстановлением нарушенных функциональных свойств тромбоцитов, запускающих каскадный механизм процесса свертывания крови. Можно предположить, что одним из механизмов восстановления функциональной активности тромбоцитов является повышение реакционной способности свободного эндогенного оксида азота, находящегося в тромбоци-

тах, либо увеличение продолжительности его существования в клетках [18]. Возможно, что механизм восстанавливающего эффекта электромагнитных волн на указанных частотах молекулярного спектра оксида азота на агрегацию тромбоцитов обусловлен их влиянием на активность ферментов NO-синтетазы и гуанилатциклазы, приводящим в конечном итоге к образованию NO и цГМФ. Последний, наряду с цАМФ, обладает мощными антиагрегационными свойствами [18].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что на экспериментальной модели нарушений коагуляционных свойств крови при хроническом иммобилизационном стрессе превентивное воздействие под влиянием электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц предохраняет организм животных от нарушений, возникших в коагуляционном звене системы гемостаза, антикоагулянтной активности крови, системе протеина С, фибринолитическом потенциале крови. Это дает основания полагать, что данный вид излучения обладает выраженным антистрессовым и стресс-лимитирующим эффектами, которые обусловлены оксидом азота [28].

Литература

1. ***Bian K., Murad F.*** Nitric oxide – biogeneration, regulation, and relevance to human diseases – Frontiers in Bioscience, 2003, № 8, p. 264-278.
2. ***Iggnaro L.G.*** Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide – Annu.Rev. Pharmacol.Toxical.,1990, №30, p.535-560.
3. ***Furchgot R.F., Jothianandan D.*** Endothelium-dependent and independent vasodilatation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. – Blood Vessels., 1991, № 28, p.52-61.
4. ***Devies M.G., Fulton G. R., Hagen P.*** Clinical biology of nitric oxide – Brit. J. Surg., 1997, № 82, p.1598-1610.
5. ***Snyder D., Bredt D.S.*** Biological roles of nitric oxide – Sci. Am.,1995, № 266, p. 68-77.
6. ***Cooke J., Dzau V. J.,*** Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine,and cardiovascular diseases – Circulation,1998, № 96, p. 379-382.
7. ***Горрен А.К., Майцер Б. В.*** Универсальная комплексная энзимология синтазы оксида азота – Биохимия, 1998, №7, с. 870-880.
8. ***Ольбинская Л. И., Лазебник Л.Б.*** Донаторы оксида азота в кардиологии, М.: «Русский дом», 1998, 172 с.
9. ***Голиков П.П.*** Оксид азота в клинике неотложных заболеваний, М.: ИД Медпрактика-М, 2004, 180 с.
10. ***Конако Фредерико, Фэйтс Д.*** Терагерцовые волны – Ломоносов, 2002, № 5, с.1-9.
11. ***Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Чиж А.Г.*** КВЧ-терапия – Саратов.: Изд-во СарГМУ, 1999, 162 с.
12. ***Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.*** Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: «Терагерцовая терапия» и «Терагерцовая диагностика» – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2003, №12, с. 3-6.
13. ***Гершензон Е.М., Малов Н.Н., Мансуров А.Н.*** Молекулярная физика – М.: «Академия», 2002, 272 с.
14. ***Бецкий О.В., Девятков Н.Д., Кислов В.В.*** Миллиметровые волны низкой интенсивности в меди-

цине и биологии – Биомедицинская электроника, 1998, №4, с. 13-29.
15. ***Креницкий А.П., Майбородин А.В., Бецкий О.В., Тупикин В.Д.*** Панорамно-спектрометрический комплекс для исследования тонких структур молекулярных спектров физических и биологических сред – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2001, №8, с. 35-47.
16. ***Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В.*** Оксид азота и электромагнитные излучения КВЧ – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2002, №10, с. 95-108.
17. ***Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.*** Антистрессорное действие электромагнитного излучения терагерцового диапазона частот молекулярного спектра оксида азота – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2004, № 11, с. 12-20.
18. ***Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Антипова О.Н., Тупикин В.Д.*** Характер сдвигов в активности тромбоцитов белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса, под влиянием ТГЧ-облучения на частотах оксида азота – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2004, № 2, с. 49-56.
19. ***Киричук В.Ф., Малинова Л.И., Тупикин В.Д.*** Гемореология и электромагнитное излучение КВЧ-диапазона – СГМУ, 2003, 190 с.
20. ***Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.*** Восстановление микроциркуляторных расстройств под влиянием ЭМИ КВЧ на частотах оксида азота in vivo – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2004, № 2, с. 57-69.
21. ***Киричук В.Ф., Цымбал А.А., Антипова О.Н., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.*** Гемокоагуляция и электромагнитное излучение терагерцового диапазона молекулярного спектра оксида азота – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2004, № 11, с. 28-34.
22. ***Креницкий А.П., Майбородин А.В., Бецкий О.В., Киричук В.Ф., Тупикин В.Д.*** Квазиоптический КВЧ генераторный комплекс моделирования детерминированных шумов для биофизических исследований – Биомедицинские технологии и радиоэлектроник, 2001, №2, с. 17-24.
23. ***Steptol A.*** Stress and illness – Psychologist, 1993, № 6, p. 76-82.
24. ***Takeda H.*** Stress-induced gastric mucosal lesion and platelet agregation in rats – J.Clin. Gastroentero l.14(11):145-148, 1994.
25. ***Баркаган З.С., Момот А.П.*** Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза – М.: «Ньюдиамед», 2001, 286 с.
26. ***Киричук В.Ф.*** Физиология крови – Саратов.: СарГМУ, 2005, 140 с.
27. ***Anggard E.*** Nitric oxide: mediator, murderer and function – Lancet, 1994, №343, p. 1199-1206.
28. ***Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.*** Стресс, адаптация и оксид азота – Биохимия, 1998, № 63, с. 992-1000.

Coagulation hemostasis and blood fibrinolytic potential in chronic stress and terahertz therapy

Kirichuk V.F., Tsymbal A.A., Antipova O.N., Kreniskiy A.P., Mayborodin A.V., Tupikin V.D.

It has been studied the effects of maximum high frequency exposure in molecular spectrum of radiation and absorption of nitrogen oxide 150,176-150,664 GHz to the blood coagulation properties of white laboratory rats subjected to chronic immobilization stress. It has been revealed that this frequency results to the restoration of hemostasis coagulation mechanism indices.

Эффективность миллиметровых волн при восстановлении костного мозга и паренхимы печени в постцитостатический период



Карева Н.П., Ефремов А.В., Лосева М.И., Агеева Т.А., Позднякова С.В.

Новосибирская государственная медицинская академия

При изучении влияния электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) миллиметрового диапазона на костный мозг, периферическую кровь и морфологию печени мышей линии BALB, которым вводился комплекс противоопухолевых препаратов, установлено, что ЭМИ КВЧ как с ППМ 10 мВт/см^2, так и с ППМ 0,002 мкВт/см^2 уменьшает степень лекарственно индуцированной миелосупрессии, способствует более быстрому восстановлению клеток эритроидного ряда. Показано, что миллиметровые волны снижают гепатотоксический эффект цитостатиков и активируют защитно-компенсаторные процессы в паренхиме печени.

Существенным недостатком противоопухолевых препаратов является их ограниченная избирательность в отношении опухолевых клеток и связанная с этим высокая общая токсичность. Токсическая миелодепрессия и токсический лекарственно-индуцированный гепатит относятся к наиболее часто встречающимся осложнениям химиотерапии, влияющим как на исход заболевания, так и на качество жизни пациента в будущем [6, 11]. Для защиты органов от цитостатического повреждения представляется перспективным применение низкоинтенсивного электромагнитного излучения (ЭМИ) крайне высокой частоты (КВЧ), или миллиметрового (ММ) диапазона, так как данный физический фактор обладает цитопротекторным и антистрессорным действием [7-9]. Терапевтическая эффективность ЭМИ КВЧ зависит от его биотропных параметров, к которым относится плотность потока мощности (ППМ) излучения. В серии работ, выполненных в 70-80-е годы прошлого столетия, было показано, что изменение ППМ от 1 мкВт/см^2 до 10 мВт/см^2 существенно не влияет на биологическую активность ЭМИ ММ-диапазона [7, 9]. Однако с начала 90-х годов в клинической практике широко используется ЭМИ КВЧ с ППМ 0,01-0,001 мкВт/см^2, действие которого на многоклеточный организм фактически не имеет экспериментального обоснования. Для решения вопроса о возможности применения сверхслабого электромагнитного излучения ММ-диапазона с целью уменьшения побочных эффектов химиотерапии нами изучалось влияние ЭМИ КВЧ различной интенсивности на показатели периферической крови, костного мозга и морфологию печени у мышей, подвергшихся воздействию цитостатиков.

Методика

Эксперимент выполнен на интактных мышах линии BALB в возрасте 11-12 недель. Для воздействия ЭМИ КВЧ различной интенсивности использовались разрешенные к серийному производству аппараты «КВЧ-М-1И-5,6/7,1-МТА» (торговое название «Малыш») и «Стелла-1». Технические параметры аппаратов «Малыш» и «Стелла-1»: выходная мощность не менее 5-7 мВт и 0,001 мкВт, ППМ ЭМИ на облучаемой поверхности – 10 мВт/см^2 и 0,002 мкВт/см^2 соответственно. Во всех случаях применялись излучатели, работающие на длине волны 7,1 мм.

Методом случайной выборки было сформировано 8 групп животных по 7-8 особей в каждой. Мышам всех групп, кроме 4-й и 8-й, вводили однократно в хвостовую вену препараты, используемые в лечении лимфом по программе CHOP. Дозы препаратов были следующими: циклофосфан 50 мг/кг, адриамицин 4 мг/кг, винкристин 0,1 мг/кг, преднизолон 5 мг/кг, что составляет примерно четверть их максимально переносимой дозы. Мыши 1-3 и 5-7 групп до введения химиопрепаратов облучались ЭМИ КВЧ по 30 мин в течение 3-х дней от аппарата «Малыш» (1, 5 группы) и от аппарата «Стелла-1» (2, 6 группы). После введения цитостатиков КВЧ-воздействие проводилось троекратно в 1 и 2 группе и 6 раз в 5 и 6 группе. В 3 и 7 группах проводились процедуры «плацебо» по аналогичной схеме. Группы 4 и 8-я в период эксперимента содержались в обычных условиях вивария и служили биологическим контролем. Мыши 1-4-й групп были декапитированы под эфирным наркозом на 4-й день после введения химиопрепаратов, мыши 5-8–й групп – на 10-й день. В момент декапитации осуществлялся забор периферической крови для анализа. Определяли уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови и проводили оценку лейкограммы традиционными гематологическими методами [5]. При анализе лейкоцитарной формулы дополнительно рассчитывали соотношение лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов для определения уровня адаптационных реакций и резистентности организма по методу Гаркави Л.Х. и соавт. [2]. Оценку миелограммы проводили согласно рекомендациям Гольдберга Е.Д. с соавт. с некоторыми модификациями [4].

Для исследования морфологии печени готовились гистологические препараты по стандартной методике [1]. В световом микроскопе «Zeiss» изучали по пять полей зрения в каждом препарате. Регистрировали наличие дистрофических изменений, некрозов гепатоцитов, состояние кровотока, синусоидальных и купферовских клеток, наличие проявлений воспаления. Выраженность выявленных изменений оценивалась в баллах от 0 (отсутствие изменений во всех полях зрения) до 15 баллов (изменения охватывают все исследуемые поля зрения).

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

На 4-й день после введения химиопрепаратов в системе крови интактных мышей регистрировали лейкопению, анемию, гипоплазию костного мозга с преимущественным сужением эритроидного ростка (табл.1, 2). Выраженность депрессии кроветворения была существенно меньше в группах, где проводилось воздействие ЭМИ КВЧ. Так, в 1 и 2 группах количество лейкоцитов снизилось на 33% и 29% по сравнению с контролем, тогда как в группе «плацебо» - на 63%. Содержание гемоглобина и эритроцитов в этой группе также было достоверно ниже, чем в контроле и 1, 2 группах. Число тромбоцитов на 4-й день опыта было ниже, чем в контроле, во всех группах, но только в группе «плацебо» это снижение было достоверным. Лейкограмма в группе «плацебо» отражала развитие адаптационной реакции с элементами перенапряжения, о чем свидетельствовали относительная нейтропения и коэффициент «лимфоциты/нейтрофилы» более 4. В 1 и 2 группах лейкоцитарная формула была типичной для реакции стойкой активации, при которой повышается резистентность организма к неблагоприятным воздействиям [2, 10].

Таблица 1

Показатели периферической крови на 4-й и 10-й день после введения цитостатиков

Группы / Показатели	1 Малыш	2 Стелла-1	3 Плацебо	4 Контроль
	4-й день			
Гемоглобин, г/л	146,3±5,39* $p_{1-3} < 0,05$	145,5±5,16* $p_{2-3} < 0,05$	127,9±4,64* $p_{3-1,2} < 0,05$	172,3±3,74
Эритроциты, $x10^{12}$/л	4,6±0,21* $p_{1-3} < 0,05$	4,2±0,19*	3,9±0,20* $p_{3-1} < 0,05$	5,8±0,14
Тромбоциты, $x10^9$/л	322,7±11,73	309,2±18,17	279,8±18,04*	350,3±13,19
Лейкоциты, $x10^9$/л	3,7±0,28* $p_{1-3} < 0,01$	4,0±0,31* $p_{2-3} < 0,01$	2,4±0,30* $p_{3-1,2} < 0,01$	6,5±0,22
Эозинофилы, %	1,57±0,429	1,38±0,324	0,81±0,481	1,75±0,491
Нейтрофилы, %	26,0±2,37	26,4±2,20 $p_{2-3} < 0,05$	19,9±2,28* $p_{3-2} < 0,05$	31,9±1,89
Лимфоциты, %	60,4±1,70 $p_{1-3} < 0,05$	65,6±2,08** $p_{2-3} < 0,05$	73,8±2,70* $p_{3-1,2} < 0,05$	59,1±1,94
Лимфоциты/ нейтрофилы	2,5±0,26	2,7±0,27**	4,3±0,64*	1,9±0,17
Моноциты, %	1,6±0,48	1,6±0,42	1,3±0,41	1,9±0,44
	10-й день			
Гемоглобин, г/л	160,6±3,11# $P_{1-3} < 0,001$	159,4±3,58# $P_{2-3} < 0,001$	140,8±3,08*# $P_{3-1,2} < 0,001$	168,6±3,09
Эритроциты, $x10^{12}$/л	5,4±0,09## $P_{1-3} < 0,01$	5,3±0,10## $P_{2-3} < 0,01$	4,5±0,14* $P_{3-1,2} < 0,01$	5,5±0,10
Тромбоциты, $x10^9$/л	333,9±12,41 $P_{1-3} < 0,01$	313,6±18,44 $P_{2-3} < 0,01$	269,7±12,53* $P_{3-1,2} < 0,01$	338,6±13,14
Лейкоциты, $x10^9$/л	6,6±0,72##	6,7±0,48##	7,0±1,17##	6,3±0,22
Эозинофилы, %	2,71±0,606	3,63±0,778#	3,50±0,535##	2,57±0,571
Нейтрофилы, %	46,6±3,88*##	38,6±3,73*# $p_{2-3} < 0,05$	57,4±5,12*## $p_{3-2} < 0,05$	29,7±1,85
Лимфоциты, %	41,7±3,47*## $p_{1-3} < 0,01$	44,9±3,37*## $p_{2-3} < 0,01$	24,9±2,81*## $p_{3-1,2} < 0,01$	63,4±1,80
Лимфоциты/ нейтрофилы	1,0±0,15*## $p_{1-3} < 0,05$	1,3±0,20*## $p_{2-3} < 0,01$	0,5±0,11*## $p_{3-1,2} < 0,05$	2,2±0,20
Моноциты, %	6,6±1,00*##	6,9±0,52*##	5,6±0,91*##	2,0±0,44

Примечание: здесь и в табл. 2 - * - $p < 0,01$ при сравнении с контролем (** - $p < 0,05$)
- $p < 0,05$ при сравнении с показателями на 4-й день после введения цитостатиков в соответствующих группах (## - $p < 0,01$)

Таблица 2

Показатели миелограммы на 4-й и 10-й день после введения цитостатиков

Группы / Показатели	5 Малыш	6 Стелла-1	7 Плацебо	8 Контроль
	4-й день			
Миелокариоциты $x10^6$/бедро	14,2±1,07* $p_{1-3} < 0,01$	13,2±0,91* $p_{2-3} < 0,05$	10,0±0,79* $p_{3-1,2} < 0,05$	19,9±0,82
Незрелые нейтрофильные гранулоциты, %	27,7±2,14	29,9±2,91	26,3±2,90	32,1±1,75
Зрелые нейтрофильные гранулоциты, %	36,4±1,23	37,2±1,59	31,7±2,78	34,0±1,36
Эозинофилы, %	2,8±0,53	2,4±0,46	3,5±0,73	2,8±0,45
Моноциты, %,	1,43±0,297	1,88±0,666	1,63±0,460	1,14±0,260
Лимфоциты, %	13,0±1,43	12,5±1,32	10,5±1,09*	15,8±1,31
Мегакариоциты, %	0,51±0,196	0,46±0,174	0,41±0,215	0,64±0,238
Негемоглобинизированные эритроидные элементы, %	2,9±0,34* $p_{1-3} < 0,01$	2,3±0,25* $p_{2-3} < 0,01$	0,81±0,298* $p_{3-1,2} < 0,01$	5,1±0,61
Гемоглобинизированные нормоциты, %	6,6±0,78* $p_{1-3} < 0,05$	5,7±0,41* $p_{2-3} < 0,05$	3,8±0,57* $p_{3-1,2} < 0,05$	16,0±1,40
Лейкоэритробластическое соотношение	9,5±1,46* $p_{1-3} < 0,01$	10,9±1,08* $p_{2-3} < 0,01$	18,5±2,18* $p_{3-1,2} < 0,01$	4,22±0,37
	10-й день			
Миелокариоциты $x10^6$/бедро	17,9±0,61#	19,10±0,91##	17,6±0,60##	19,4±0,78
Незрелые нейтрофильные гранулоциты, %	37,8±1,97**# $p_{1-3} < 0,01$	39,2±2,29**# $p_{2-3} < 0,05$	48,5±2,69*## $p_{3-1,2} < 0,05$	31,9±1,61
Зрелые нейтрофильные гранулоциты, %	26,3±1,54##	31,5±2,02# $p_{2-3} < 0,01$	22,4±2,20*# $p_{3-2} < 0,01$	29,7±2,22
Эозинофилы, %	4,9±0,51# $p_{1-3} < 0,01$	5,6±0,68**##	6,9±0,48*## $p_{3-1} < 0,01$	3,4±0,43
Моноциты, %,	1,57±0,202	1,5±0,267	1,00±0,267	1,43±0,202
Лимфоциты, %	7,1±0,60*##	6,5±0,73*##	6,8±0,53*##	11,7±0,81
Мегакариоциты, %	0,43±0,202	0,50±0,189	0,38±0,183	0,75±0,250
Негемоглобинизированные эритроидные элементы, %	4,0±0,31# $p_{1-3} < 0,05$	3,3±0,31#	2,3±0,37*## $p_{3-1} < 0,05$	5,1±1,01
Гемоглобинизированные нормоциты, %	10,4±0,81*## $p_{1-3} < 0,05$	8,1±0,92*#	6,3±0,59*## $p_{3-1} < 0,05$	17,0±1,93
Лейкоэритробластическое соотношение	5,8±0,60**# $p_{1-3} < 0,01$	7,00±0,648*# $p_{2-3} < 0,01$	11,7±1,07*## $p_{3-1,2} < 0,01$	4,0±0,45

Примечание: см. табл. 1

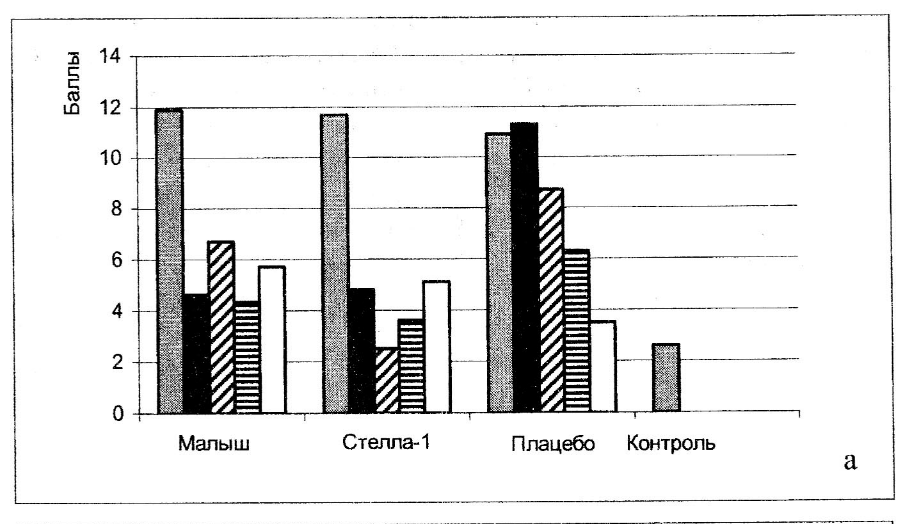
В костном мозге общее количество миелокариоцитов уменьшилось на 50% у мышей, не облученных ЭМИ КВЧ, и только на 29% и 34% в группах, получавших КВЧ-воздействие. В наибольшей степени пострадал эритроидный росток: в группе «плацебо» содержание негемоглобинизированных элементов снизилось на 79%, а гемоглобинсодержащих нормоцитов – на 76% по сравнению с контролем. В 1 и 2 группах сужение эритроидного ростка было значительно меньшим – доля негемоглобинизированных элементов снизилась на 44 и 55% от контроля, а гемоглобинизированных форм – на 57 и 64% соответственно (табл. 2).

К 10-му дню постцитостатического периода такие показатели, как общее число лейкоцитов в периферической крови и общее число миелокариоцитов, нормализовались во всех группах. Показатели красной крови восстановились только у мышей 5 и 6 групп, получавших воздействие ЭМИ КВЧ. В группе «плацебо», несмотря на рост числа эритроцитов и уровня гемоглобина по сравнению с 4-м днем эксперимента, сохранялась анемия. Число тромбоцитов в этой группе также не достигло контрольных значений (табл. 1).

В лейкограммах мышей всех групп регистрировались относительные нейтрофилез и лимфопения, максимально выраженные в группе «плацебо». В этой группе коэффициент «лимфоциты/нейтрофилы» снизился до 0,5, что соответствует развитию реакции стресса у животных. В 5 и 6 группах картина лейкоцитарной формулы соответствовала «реакции тренировки», обеспечивающей, по мнению Л.Х. Гаркави и соавт. [2], умеренную активацию защитных систем организма.

Общая клеточность костного мозга на 10-й день восстановилась до нормального уровня во всех исследуемых группах, однако эритроидный росток оставался суженным (табл. 2). Отмечалось расширение гранулоцитарного ростка и достоверное снижение содержания лимфоидных элементов во всех группах по сравнению с контролем. Восстановление эритроидного ростка было замедленным, причем наибольшее отставание регистрировалось в группе «плацебо», в которой лейкоэритробластическое соотношение достигло значения 11,7 против 4,0 в контроле. Содержание негемоглобинизированных форм эритроидного ряда в этой группе было существенно ниже, чем в контроле и 5, 6 группах, в которых данный показатель достоверно не отличался от контрольных значений. Содержание гемоглобинизированных форм нормоцитов также было самым низким в группе «плацебо» (табл. 2).

При анализе морфологического состояния печени зарегистрированы следующие патологические изменения: дистрофия, некрозы гепатоцитов, признаки воспаления и нарушения кровообращения. На фоне повреждения печеночной ткани отмечались признаки активации защитных механизмов в виде гиперплазии синусоидальных клеток, к которым относятся и клетки Купфера системы мононуклеарных фагоцитов (рис. 1). На 4-й день после введения цитостатиков во всех группах преобладали явления альтерации и воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации, носящей, по-видимому, реактивный характер. Гистологически во всех группах было умеренно нарушено балочное строение в результате дистрофических изменений гепатоцитов, сопровождавшихся увеличением размеров последних и коллапсом, т.е. сужением, синусоидов. Дистрофические изменения были представлены углеводной и гидропической дистрофией гепатоцитов с преобладанием последней.



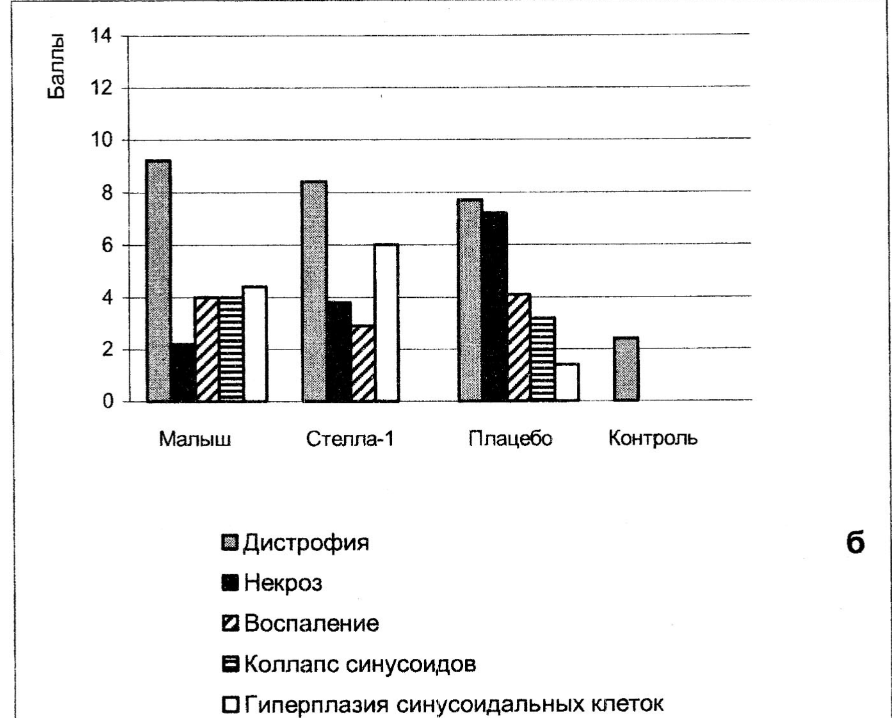


Рис. 1. Структурное состояние печени на 4-й (а) и 10-й день (б) после введения цитостатических препаратов

Жировой дистрофии зарегистрировано не было. Некрозы гепатоцитов носили как моноцеллюлярный, так и очаговый характер, располагаясь рассеянно внутри долек и перипортально. Воспалительная инфильтрация из лимфоцитов, гистиоцитарных и плазматических клеток располагалась перифокально по отношению к некрозам в портальных трактах и внутри долек. Наиболее часто некротические изменения встречались в группе «плацебо» (11,3 балла), выраженность воспалительной реакции с преимущественной локализацией внутри долек в этой группе также была максимальной (8,7 балла). Распространенность углеводной и гидропической дистрофии была приблизительно одинаковой (5,1 и 5,8 балла). Нарушения кровообращения в виде коллапса синусоидов охватывали 42 % всех изучавшихся

полей зрения (6,3 балла). Признаки активации компенсаторных процессов отсутствовали.

В группах, где химиопрепараты вводились на фоне КВЧ-воздействий, выраженность аналогичных патоморфологических изменений была существенно меньше. Так, объем некрозов в 1 и 2-й группах был в 2,4-2,5 раза меньше, чем в группе «плацебо», воспалительные инфильтраты встречались соответственно в 1,3 и 3,5 раза реже (рис. 1а). В меньшей степени было выражено и сужение синусоидов (4,3 и 3,6 балла соответственно). В то же время признаки гидропической дистрофии в 5 и 6-й группах были более значимыми, чем в группе «плацебо» (7,6 и 7,1 балла). Можно предположить, что ЭМИ КВЧ, оказывая цитопротекторное действие, замедляет прогрессирование повреждений печеночной ткани и препятствует развитию некроза. На фоне повреждения уже на 4-й день после введения цитостатиков в 5 и 6-й группах появлялись признаки активации защитно-приспособительных процессов в печени в виде гиперплазии синусоидальных клеток и расширения синусоидов (рис 1а).

К 10-му дню постцитостатического периода во всех группах отмечалась положительная динамика морфологической картины структуры печени, в меньшей степени выраженная в группе «плацебо» (рис. 1б). В этой группе фактически не регистрировались активационные процессы: уровень гиперплазии синусоидальных клеток оценивался в 1,4 балла, расширение синусоидов было минимальным (0,4 балла). В 5 и 6 группах уменьшение альтеративных и воспалительных изменений сопровождалось активацией функционального состояния печеночной ткани: регистрировалась выраженная гиперплазия синусоидальных клеток (4,4 и 6,0 баллов) и умеренное расширение синусоидов (3,9 и 2,3 балла). В 5-й группе, где использовалось ЭМИ КВЧ с ППМ 10 мВт/см^2, расширение синусоидов сочеталось с их коллапсом, то есть полноценного улучшения микроциркуляции, как в 6-й группе, не наблюдалось.

Таким образом, динамика показателей периферической крови, миелограммы и морфология печени у животных экспериментальных групп свидетельствует о гемато- и гепатотоксическом действии комплекса противоопухолевых препаратов даже в дозах, близких к терапевтическим, что согласуется с собственными данными и данными других авторов [3, 6]. Применение ЭМИ КВЧ как с ППМ 10 мВт/см^2, так и с ППМ 0,002 мкВт/см^{2}с уменьшает степень лекарственно индуцированной депрессии белого и красного ростков костного мозга, способствует более быстрому восстановлению клеток эритроидного ряда. Цитопротекторное действие миллиметровых волн в отношении гепатоцитов проявляется, с одной стороны, в уменьшении признаков повреждения паренхимы печени, вызываемого химиопрепаратами, а, с другой, – в активации макрофагального звена и микроциркуляции, что будет способствовать ускорению восстановительных процессов. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования ММ-волн в качестве терапии сопровождения в комплексном лечении опухолевых заболеваний.

Литература

1. ***Чуян Е.Н., Темурьянц Н.А., Московчук О.Б. и др.*** Физиологические механизмы биологических эффектов ЭМИ КВЧ – Симферополь: ЧП «Элиньо», 2003, 448 с.

2. ***Севастьянова Л.А., Голант М.Б., Зубенкова Э.С. и др.*** Действие радиоволн миллиметрового диапазона на нормальные ткани и злокачественные новообразования – Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине: Сб. науч. работ, М.: ИРЭ АН СССР, 1985, с. 6 -20.
3. ***Durivage H.J., Burnham N.L.*** Prevention and menegment of toxicities associetied with antineoplastic drugs – J. Pharm. Pract, 1991, № 4, p. 27 – 48.
4. ***Теппоне М.В., Авакян Р.С.*** Крайне высокочастотная (КВЧ) – терапия в онкологии – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2003, № 1 (29), с. 3 -19.
5. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластзов – Под ред. ***М.И Лосевой,*** Новосибирск, 2005, 346 с.
6. ***Волкова О.В., Елецкий Ю.К.*** Основы гистологии и гистологической техники, М.: Медицина, 1982, 304 с.
7. ***Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В.*** Роль гемопоэзиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях, Томск: STT, 1999, 128 с.
8. ***Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П.*** Методы культуры тканей в гематологии, Томск, 1992, 264 с.
9. Лабораторные методы исследования в клинике, Под ред. ***В.В. Меньшикова,*** М.: Медицина, 1987, 368 с.
10. ***Garkavi L. Kh., Kvakina Ye. B., Shikhlyarova A. I. and oth.*** Magnetic fields, adaptational reactions and the self-organisations of living systems – Biophysics, 1996, v.41, № 4, p. 909-916.
11. ***Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.*** Антистрессорные реакции и активационная терапия, М.: Имедис, 1998, 656 с.

The EHF efficiency of marrow and liver parenchyma rehabilitation in postcytostatical period

Kareva N.P., Efremov A. V., Loseva M.I., Ageeva T.A., Pozdnyakova S. V.

EHF decreased cytostatic hepatotoxic effect and activated the protective-compensatory processes of liver parenchyma. It was revealed that EHF with power density as 10 mv/sm^2 as 0,002 microwatt/sm^2 decreased the degree of drug induced myelosupression and stimulated the more rapid reconstruction of blood cells.

Коррекция с помощью КВЧ-излучения ЭЭГ-реакций человека, возникающих при воздействии электромагнитного поля мобильного телефона



Бецкий О.В., Лебедева Н.Н., Котровская Т.И.

Институт радиотехники и электроники РАН, Институт высшей нервной деятельности РАН, Медико-техническая ассоциация «КВЧ», г. Москва

Исследована возможность коррекции изменений биоэлектрических потенциалов мозга человека, вызванных влиянием электромагнитного поля мобильного телефона, с помощью низкоинтенсивного КВЧ-излучения. Показано, что использование миниатюрного ММ-генератора, встроенного в трубку сотового телефона, препятствует развитию негативных реакций коры головного мозга пользователя.

Антропогенные электромагнитные поля (в основном промышленной частоты и радиочастотного диапазона) вносят существенный вклад в загрязнение окружающей среды. Современные исследования в области электромагнитобиологии свидетельствуют о том, что эти поля оказывают влияние на живые системы различного уровня организации [1-3], а биологические эффекты электромагнитных полей (ЭМП) определяются их биотропными параметрами: интенсивностью, частотой, формой сигнала, локализацией, экспозицией и др. [2, 4-11] и свойствами живого объекта – начальным функциональным состоянием, возрастом, полом, и такими физическими его характеристиками как – диэлектрическая проницаемость, электрическая проводимость и т.д.

Многими авторами было установлено, что наиболее чувствительной к ЭМП является нервная система [12-17].

Изучение влияния 30-минутного воздействия ЭМП переносного радиотелефона и мобильного телефона (2,45 ГГц; 217 Гц; 3 мВт/см^2) на ЭЭГ и вызванные потенциалы крыс показало, что мощность в дельта диапазоне ЭЭГ достоверно возрастала, а альфа и бета диапазонов снижалась через 5 минут после окончания воздействия, а через 20 минут эти изменения исчезали [18].

В целом ряде исследований различного рода эффектов действия ЭМП на человека обнаружены изменения спектральных составляющих ЭЭГ. Несмотря на большой индивидуальный разброс реакций, у большинства испытуемых наблюдали возрастание мощности альфа, тета и, в некоторых случаях, дельта диапазона [12, 19-21]. Сходные изменения, демонстрирующие преобладание ингибиторных процессов, были описаны и другими авторами [22, 23].

Наши предыдущие исследования ЭЭГ-реакций человека на однократное 15-минутное воздействие ЭМП мобильного телефона (с частотой 902,4 МГц и интенсивностью 0,06 мВт/см^2) выявили изменения биоэлектрической активности мозга человека – достоверное увеличение глобальной корреляционной размерности D2 во время воздействия и в последействии (по сравнению с плацебо), что свидетельствовало об изменении функционального состояния мозга человека – увеличении сложности ЭЭГ и основных процессов мозга [24].

Анализ с помощью метода нелинейной динамики (рассчитывалась глобальная корреляционная размер-

ность D2) 8-часовых записей ЭЭГ спящего человека (20 испытуемых) при воздействии электромагнитного поля находящегося у изголовья включенного мобильного телефона (GSM-стандарт, 900,6 МГц) показал, что во второй половине ночного сна у всех испытуемых наблюдалась тенденция изменений в медленноволновой фазе сна (3,4 стадии) – снижение количества этих стадий в структуре сна (на 17-20%) по сравнению с плацебо [25].

Обзор литературы и проведенный патентный поиск показали, что на сегодняшний день примеры практического использования ***устройств активной защиты*** от неблагоприятного действия различных электромагнитных излучений, в том числе, радиочастотных, не известны.

В связи с этим было предпринято исследование возможности коррекции изменений биоэлектрических потенциалов мозга человека, вызванных влиянием электромагнитного поля мобильного телефона, с помощью низкоинтенсивного КВЧ-излучения. В Институте радиотехники и электроники и ЗАО «МТА-КВЧ» был разработан микроминиатюрный КВЧ-генератор, который встраивается в трубку мобильного телефона (Патент РФ № 2169434 от 28.12.98).

В настоящее время низконтенсивное ММ-излучение (*ММ-терапия*) нашло самое широкое распространение как для лечения целого спектра заболеваний, так и для профилактики различного рода неблагоприятных воздействий на организм человека [26].

Методика

В эксперименте приняли участие 54 практически здоровых добровольца обоего пола в возрасте от 17 до 60 лет. Испытуемые были рандомизированно распределены на две группы:

I группа (*контроль*) – 29 человек (имели мобильные телефоны без ММ-генератора внутри);

II группа (*экспериментальная*) – 25 человек (телефоны со встроенным ММ-генератором).

Использовался метод двойного слепого контроля: никто из испытуемых и экспериментаторов, непосредственно проводивших исследования, за исключением руководителя работ, не знал, в каком телефоне (GSM стандарта – 900,6 МГц) есть встроенный генератор.

Эксперимент проводился в течение 9 недель. За это время у каждого участника испытаний четырежды регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ): первый раз до начала экспериментов (фоновая запись) и трижды – спустя 3, 6 и 9 недель пользования мобильным телефоном. Каждый раз время записи ЭЭГ составляло 5 минут при закрытых глазах. Это состояние было выбрано согласно проведенным нами ранее исследованиям [24].

Для регистрации биопотенциалов коры головного мозга использовали электроэнцефалограф NeuroVisor 24U (НПО "BIOSS"), который позволял осуществлять запись ЭЭГ в обычных условиях без специальной экранированной камеры.

ЭЭГ регистрировали от 19 стандартных отведений по системе 10-20 % фронтальных, центральных, темпоральных, париетальных и окципитальных областей обеих гемисфер неокортекса (F_z, F_1, F_2, F_3, F_4, F_7, F_8, C_z, C_3, C_4, P_z, P_3, P_4, T_3, T_4, T_5, T_6, O_1, O_2) относительно ушных референтных электродов A_1-A_2.

Для обработки ЭЭГ использовали методы спектрального анализа (на основе быстрого преобразования Фурье) и метод хаотической динамики (расчет глобальной корреляционной размерности D2), являющийся чувствительным к изменениям в ЭЭГ под действием слабых, низкоинтенсивных

стимулов [24-28]. Анализ записей ЭЭГ с помощью метода нелинейной динамики с вычислением глобальной корреляционной размерности позволяет оценить изменения функционального состояния мозга в целом. Достоверное увеличение значений глобальной корреляционной размерности свидетельствует об усложнении деятельности мозга, в частности об активации коры.

Спектральный анализ биоэлектрической активности коры головного мозга также позволяет оценивать функциональное состояние отдельных зон коры. Оценивали спектр мощности каждого диапазона ЭЭГ-ритмов (дельта, тета, альфа и бета). Определение мощности отдельных частотных компонентов ЭЭГ в различных зонах коры в процессе записи позволяет обнаружить пространственно-временные изменения в структуре паттерна биопотенциалов коры головного мозга в ответ на действие внешних факторов. Применение этого метода анализа дает возможность исследователям судить о функциональном состоянии коры головного мозга в целом, а также о функциональном состоянии отдельных ее зон, что в свою очередь позволяет говорить о нейрофизиологических механизмах ответа центральной нервной системы (ЦНС) на действие различных факторов и оценивать изменения, происходящие в функциональном состоянии коры. Анализ проводился с использованием быстрого преобразования Фурье. Полученные значения подвергались вторичной обработке по стандартным статистическим методикам (Statistica, 6).

Результаты

1. Анализ с помощью метода нелинейной динамики

В результате проведенного анализа испытуемые I (*контрольной*) группы разделились на две подгруппы по характеру динамики показателя D2. В первую подгруппу (21 человек – IA) вошли испытуемые, у которых через три недели пользования телефоном наблюдалось увеличение показателя D2 по сравнению с фоном; вторую подгруппу (IБ) составили 8 испытуемых, у которых этот показатель снизился относительно фоновых значений.

На рис.1 приведена сравнительная динамика усредненных показателей D2 для двух подгрупп *контрольной* группы испытуемых. Различия между D2 в фоне и D2 через 3, 6 и 9 недель в обеих подгруппах достоверны с уровнем значимости $p \leq 0{,}05$. Как можно видеть, характер динамики средних значений корреляционной размерности существенно различается. В первой подгруппе через три недели пользования мобильным телефоном D2 увеличивается на 16,7%, в то время как во второй подгруппе снижается на 13,1% по сравнению с фоном. Однако через шесть недель в первой подгруппе происходит некоторое снижение среднего значения D2 и его превышение над фоном теперь составляет 15,7%; а во второй подгруппе – значительное повышение, так что D2 становится выше фонового значения на 2,2%. Через девять недель D2 в первой подгруппе снижается еще больше, приближаясь к фоновому, но не достигая его – превышение составляет 14,4%. Во второй подгруппе D2 продолжает увеличиваться и его превышение составляет 7,3%. Таким образом, через девять недель от начала эксперимента ни в первой, ни во второй подгруппе значения D2 не возвращаются к фоновым.

Проанализировав характер динамики показателя корреляционной размерности D2 ЭЭГ испытуемых *экспериментальной* группы, не обнаружили разделения на подгруппы.

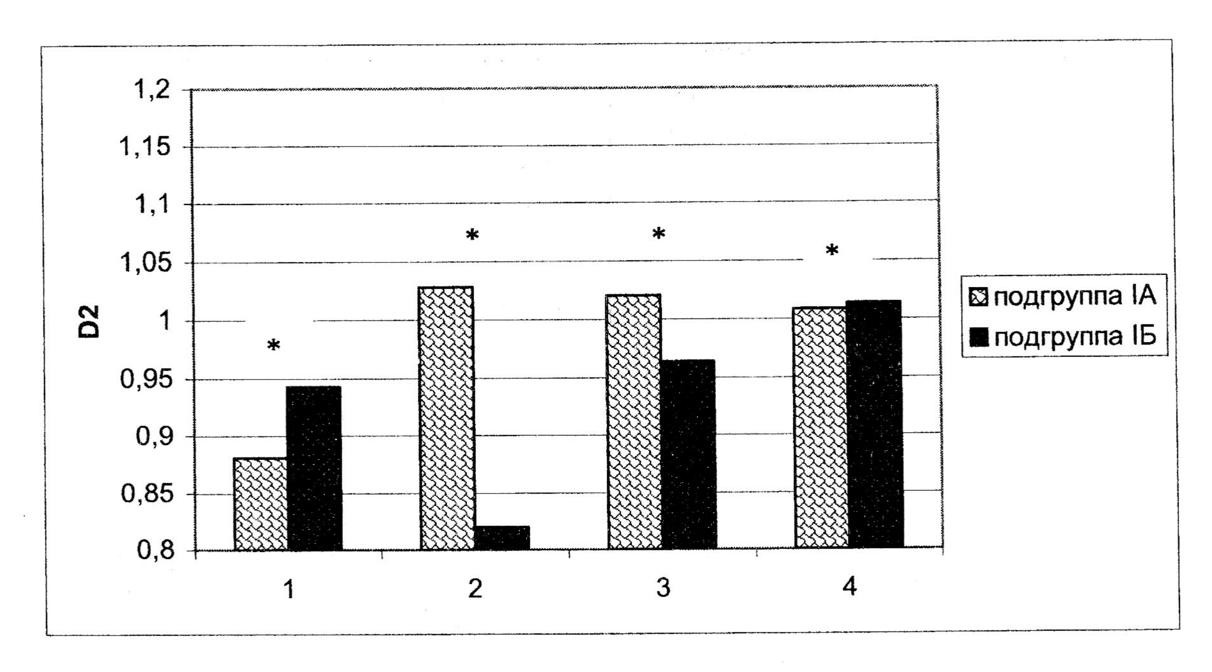


Рис. 1. Сравнительная динамика средних значений показателя D2 для обеих подгрупп *контрольной* группы испытуемых в фоне и через 3, 6, 9 недель пользования мобильным телефоном 1- фон; 2- через 3 недели; 3 - через 6 недель и 4 - через 9 недель пользования телефоном (* - различия достоверны с р < или =0,05 по сравнению с фоном)

Параметры показателя D2 для испытуемых *экспериментальной* группы при записи ЭЭГ с закрытыми глазами в фоне и через 3, 6, 9 недель пользования мобильным телефоном представлены на рис. 2. Как видно из рисунка, динамика усредненного по группе показателя корреляционной размерности состояла в следующем: через 3 недели D2 *увеличился* на 11% (р<0,05), спустя 6 недель – на 2 %, а спустя 9 недель – вернулся к фоновым значениям.

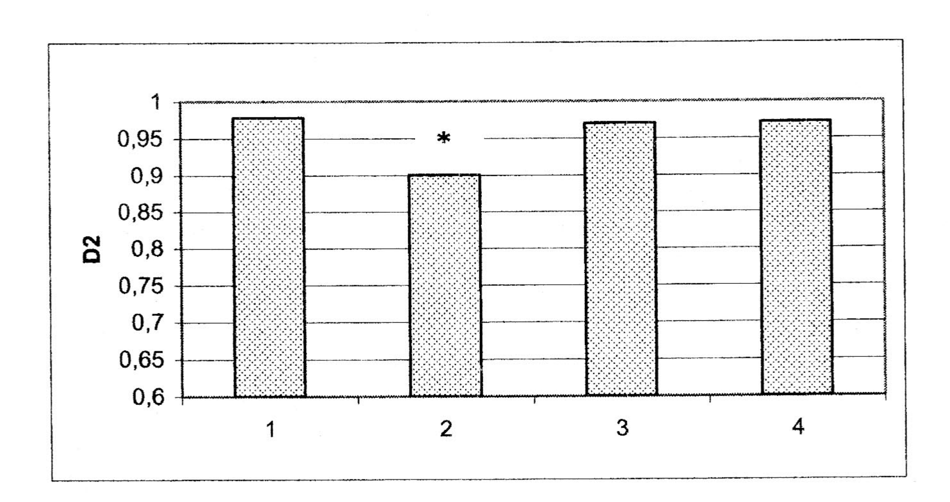


Рис. 2. Сравнительная динамика средних значений показателя D2 *экспериментальной* группы испытуемых в фоне и через 3, 6, 9 недель пользования мобильным телефоном 1- фон; 2- через 3 недели; 3 - через 6 недель и 4 - через 9 недель пользования телефоном (* - различия достоверны с р< или =0,05 по сравнению с фоном)

Статистический анализ показал, что фоновые параметры D2 ЭЭГ испытуемых *контрольной* и *экспериментальной* групп не имеют значимых различий ($p \geq 0,5$). В *экспериментальной* группе различия между показателями D2 в фоне и через 6 и 9 недель пользования мобильным телефоном также не достоверны ($p \geq 0,05$).

2. Спектральный анализ

При использовании этого метода анализа ЭЭГ испытуемые *контрольной* группы разделились на две подгруппы таким же образом, как и при проведении анализа с помощью нелинейной динамики.

Биоэлектрическая активность коры головного мозга испытуемых *контрольной* группы подгруппы IA (21 человек) характеризовалась выраженным амплитудным пиком в *альфа*-диапазоне ЭЭГ-спектра в париетальной (P3-P4) и окципитальной (O1-O2) областях (рис. 3, 4) и с выраженными зональными различиями.

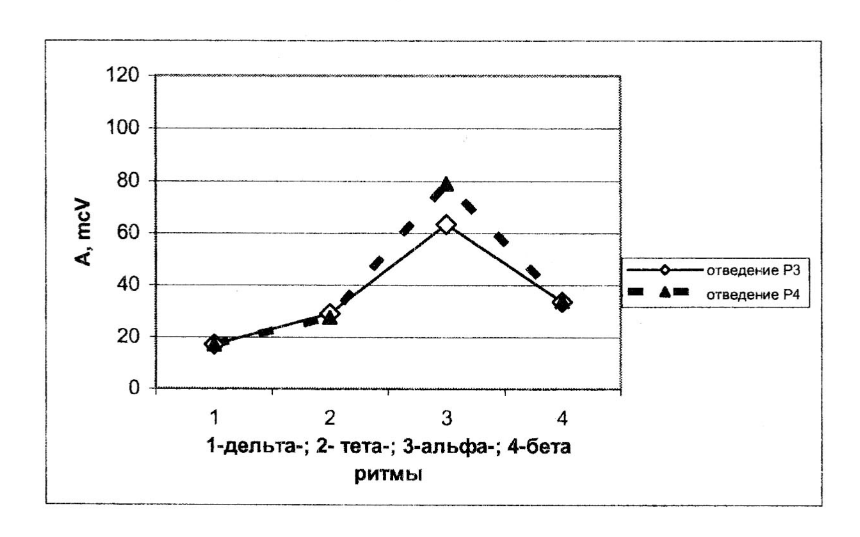


Рис. 3. Амплитудный спектр дельта, тета, альфа и бета ЭЭГ-ритмов париетальных отведений у испытуемых первой подгруппы (IA) *контрольной* группы в фоне

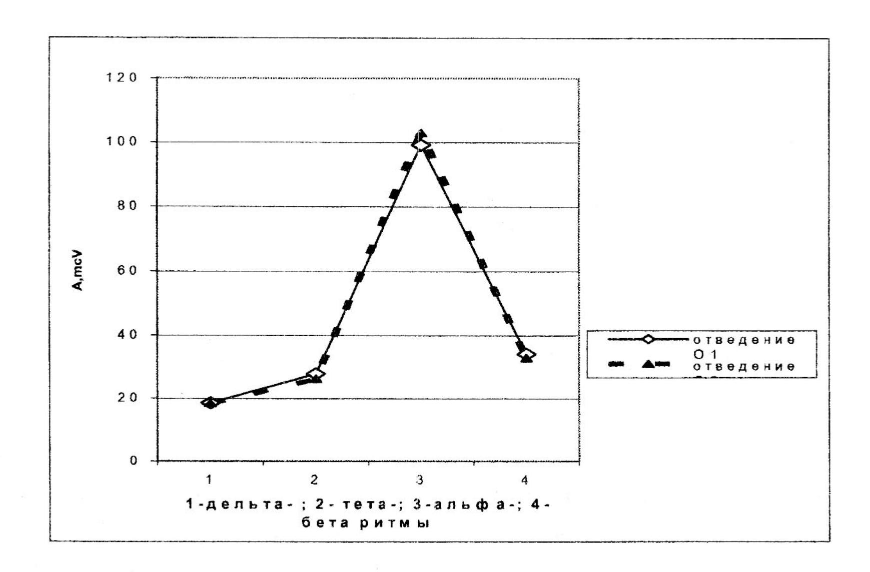


Рис. 4. Амплитудный спектр *дельта, тета, альфа и бета* ЭЭГ-ритмов окципитальных отведений у испытуемых первой подгруппы (IA) *контрольной* группы в фоне

Испытуемые подгруппы ІБ (8 человек) имели, так называемый *диффузный* тип ЭЭГ, без выраженных альфа-пиков ЭЭГ-спектра в каких-либо областях коры (рис. 5, 6).

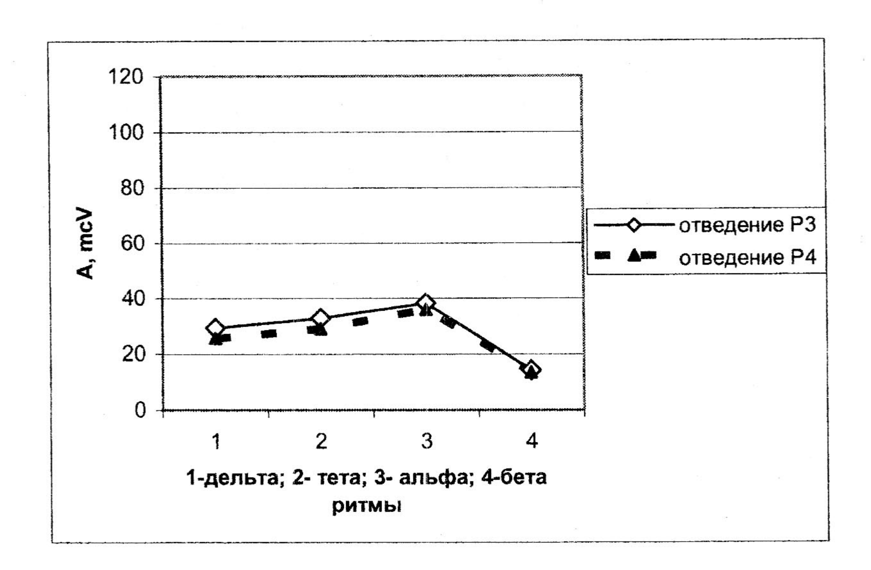


Рис. 5. Амплитудный спектр *дельта, тета, альфа и бета* ЭЭГ-ритмов париетальных отведений у испытуемых второй подгруппы (ІБ) *контрольной* группы в фоне

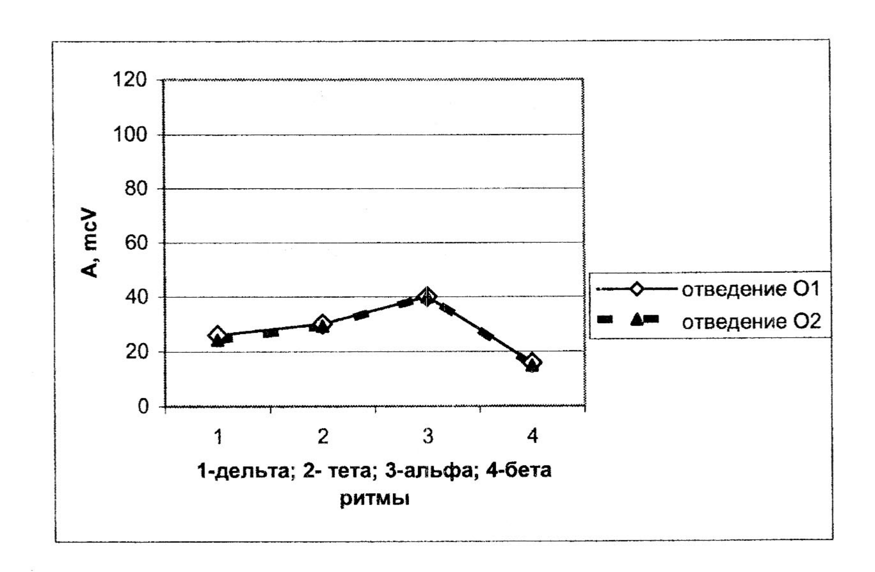


Рис. 6. Амплитудный спектр *дельта, тета, альфа и бета* ЭЭГ-ритмов окципитальных отведений у испытуемых второй подгруппы (ІБ) *контрольной* группы в фоне

Известно, что 80% людей имеют выраженный амплитудный пик в *альфа*-диапазоне ЭЭГ-спектра (*альфа*-тип) и 20% – *диффузный* тип, без выраженных зональных различий ритмов ЭЭГ. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что субъекты с *альфа-* и *диффузным* типами ЭЭГ-спектра имеют различные типы реакций центральной нервной систе-

мы на внешние стимулы, включая низкоинтенсивные стимулы разной физической природы -- электромагнитные, электрические, механические и др.

В наших экспериментах мы также получили различные ЭЭГ-реакции на воздействие слабого электромагнитного поля мобильного телефона у испытуемых с разными типами ЭЭГ-спектра (рис. 7).

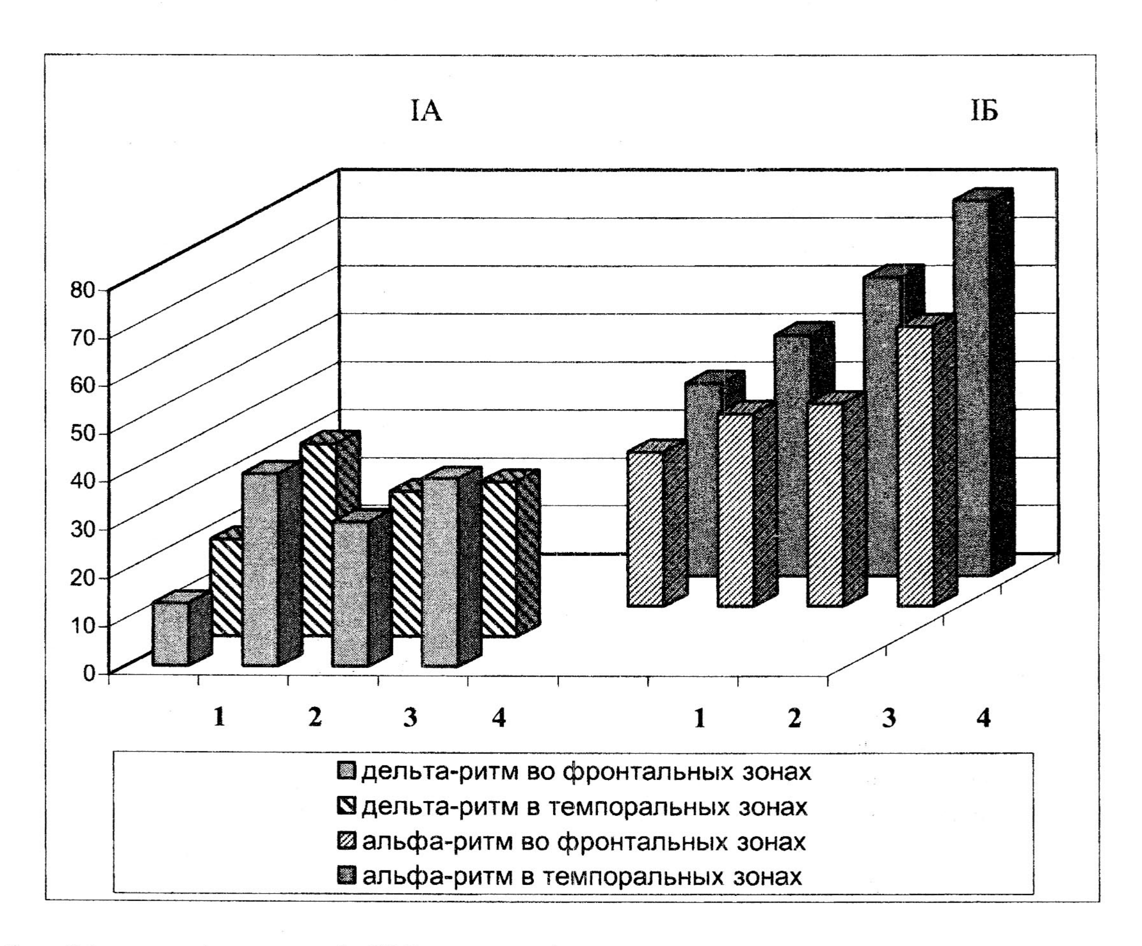


Рис. 7.Динамика *дельта* и *альфа* ЭЭГ-ритмов во фронтальных и темпоральных зонах у испытуемых *контрольной* группы, 1-фон; 2 - спустя 3 недели, 3 - спустя 6 недель, 4 - спустя 9 недель пользования мобильным телефоном

У испытуемых подгруппы IA ***через 3 недели*** пользования мобильным телефоном в лобных зонах коры головного мозга изменения произошли в *дельта*, *альфа* и *бета* диапазонах биопотенциалов: средние значения амплитуды *дельта*-ритма возросла с 13 мкВ в фоне до 40 мкВ; *альфа*-ритма – от 30 до 35 мкВ; а *бета*-ритма – снизилась с 35 до 15 мкВ. В центральных областях изменения коснулись лишь *альфа*-ритма (снижение с 48 до 38 мкВ) и *бета*-ритма (снижение с 28 до 16 мкВ). Аналогичная картина наблюдалась и в париетальных и окципитальных областях: средние значения амплитуды *альфа*-ритма уменьшились с 65 до 45 мкВ и с 90 до 68 мкВ соответственно, а *бета*-ритма – с 33 до 16 и 31 до 17 мкВ соответственно. В темпоральных областях изменение ЭЭГ выразилось в увеличении средних значе-

ний амплитуды *дельта*-ритма с 17 до 37 мкВ, а *альфа*-ритма – с 35 до 45 мкВ.

Через ***6 недель*** пользования мобильным телефоном в лобных зонах коры головного мозга наблюдалась следующая картина: снижение средних значений амплитуды *дельта*-ритма до 30 мкВ и повышение для *альфа*-ритма до 45 мкВ; при этом показатели *бета*-ритма остались неизменными. В центральных и в окципитальных областях значения всех исследуемых ритмов остались неизменными. В париетальных областях изменения коснулись лишь *альфа*-ритма – повышение его значений до 65 мкВ, т.е. возвращение к фону. В темпоральных областях наблюдается снижение показателей *дельта*-ритма (до 27 мкВ) и дальнейшее увеличение *альфа*-ритма – до 59 мкВ.

Через ***9 недель*** пользования мобильным телефоном во фронтальных областях наблюдалось дальнейшее (значительное) повышение амплитуды *альфа*-ритма до 55 мкВ; некоторое увеличение *дельта*-ритма – до 37 мкВ; при этом значения *бета*-ритма сохраняются теми же. В центральных областях значения ритмов остались практически неизменными по сравнению с предыдущим замером, а в париетальных, окципитальных и темпоральных областях изменения коснулись лишь *альфа*-ритма – снижение до 45 мкВ и увеличение до 100 и 72 мкВ соответственно.

Изменений *тета*-ритма ни у одного из испытуемых не наблюдалось ни в одном из отведений в течение всего срока экспериментов.

Все описанные изменения достоверны с уровнем значимости $p \leq 0,05$ (ANOVA).

Таким образом, обобщая полученные результаты, можно выделить наиболее значимые изменения в ЭЭГ испытуемых *контрольной* группы подгруппы IA, возникшие в процессе экспериментов:

- увеличение средних значений амплитуды *дельта*-ритма во фронтальных и темпоральных областях;
- увеличение средних значений амплитуды *альфа*-ритма во фронтальных и темпоральных областях;
- снижение средних значений амплитуды *бета*-ритма во всех областях мозга.

Что касается испытуемых *контрольной* группы подгруппы IБ, то никаких значимых различий между показателями ЭЭГ в фоне и через 3, 6 и 9 недель пользования мобильным телефоном не выявлено, за исключением увеличения средних значений амплитуды *альфа*-ритма через 3 и 9 недель в окципитальных областях коры головного мозга.

Спектральный анализ ЭЭГ *экспериментальной* группы также выявил в фоне деление испытуемых на подгруппы. Однако средние значения амплитуд различных диапазонов спектра спустя 3, 6 и 9 недель пользования мобильным телефоном в подгруппах достоверно не различались ($p \geq 0,05$).

Обсуждение

Опираясь на результаты, полученные при анализе ЭЭГ методом спектрального анализа, можно констатировать, что паттерн биоэлектрической активности, т.е. функциональное состояние головного мозга у испытуемых IA подгруппы *контрольной* группы во время эксперимента (через 3, 6 и 9 недель пользования мобильным телефоном) изменялось следующим образом:

- наблюдалось снижение оптимального уровня активации центральной нервной системы, снижение тонуса коры, свидетельством чему являлась

депрессия *бета*-ритма во всех областях мозга;

- отмечалось увеличение тормозного влияния ствола мозга (совокупная динамика *дельта*- и *бета*-ритмов);

- появлялись знаки ирритации в мезэнцефальных структурах (средний мозг) и частично во фронтально-темпорально-базальных структурах коры головного мозга (интенсификация *альфа*-ритма во фронтальных и центральных областях);

- нарушалось таламокортикальное взаимодействие (изменение пространственного распределения основных ЭЭГ-ритмов).

Все описанные выше изменения говорят о нарушении нейродинамики мозга и снижении тонуса коры.

С другой стороны, результаты анализа ЭЭГ с помощью метода нелинейной динамики свидетельствуют об усложнении процесса работы головного мозга в целом (увеличение показателя D2 во время пользования мобильным телефоном по сравнению с фоном – рис.1). Обычно в литературе увеличение показателя D2 интерпретируется как увеличение тонуса тех или иных структур центральной нервной системы [29-32].

Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на то, что увеличение показателя D2 не всегда отражает только повышение тонуса, а наблюдаемое усложнение процессов работы мозга может быть связано с развитием сложных компенсаторных реакций на действие внешнего стимула. Вероятно, сложная динамика перестройки ритмической активности ЭЭГ в процессе эксперимента и нашла свое выражение в увеличении параметра D2.

При спектральном анализе в ЭЭГ испытуемых *контрольной* группы подгруппы IБ (*диффузный* тип) уже в фоне отмечались некоторые особенности – легкие диффузные изменения, свидетельствовавшие об умеренной дисфункции диэнцефальных структур ствола мозга, что является определяющим в снижении компенсаторного потенциала, т.е. в уменьшении адаптивности и реактивности мозга на внешние стимулы. Вероятно, в этой связи мы не увидели той сложной динамики перестройки ритмического рисунка ЭЭГ, а наблюдали лишь тенденцию изменения ЭЭГ-паттерна во время пользования мобильным телефоном испытуемыми подгруппы IБ.

Характер динамики показателя D2 во время пользования мобильным телефоном по сравнению с фоном у испытуемых этой подгруппы коренным образом отличался от изменений этого параметра у испытуемых подгруппы IA (рис. 1). Компенсаторная реакция испытуемых подгруппы IБ развивалась по другому сценарию. Через три недели показатель D2 резко снизился, что свидетельствовало о снижении сложности процессов ритмической деятельности мозга, а затем началось его возрастание до уровня, который к 9 неделе существенно превышал фоновое значение.

Реакции испытуемых *экспериментальной* группы, несмотря на очевидное сходство спектральных характеристик в фоне, отличаются от реакций испытуемых *контрольной* группы. Наоборот, у испытуемых *экспериментальной* группы не выявили достоверных различий в показателях средних амплитуд всех диапазонов спектра спустя 3,6 и 9 недель пользования мобильным телефоном. Это можно было бы объяснить снижением уровня адаптации головного мозга. Однако у испытуемых *экспериментальной* группы не обнаружено ЭЭГ паттернов, которые служили бы тому подтверждением.

Более того, средний показатель корреляционной размерности D2 у испытуемых *экспериментальной* группы изменяется по-другому, чем у испытуемых контрольной группы (рис. 8).

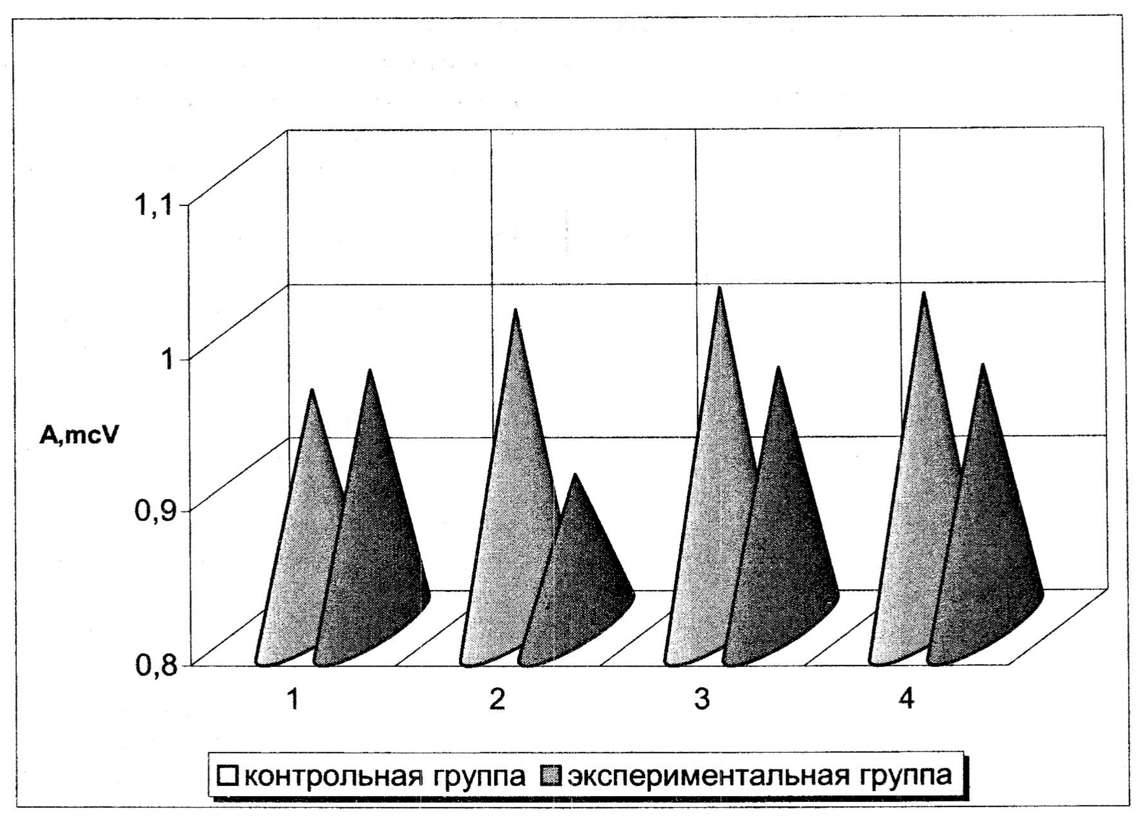


Рис. 8. Динамика среднего показателя корреляционной размерности D2 в эксперименте; 1-фон; 2 - спустя 3 недели, 3 - спустя 6 недель, 4 - спустя 9 недель пользования мобильным телефоном

Из рисунка видно, что средние для обеих групп показатели D2 в фоне не имеют различий; через 3 недели пользования мобильным телефоном в *контрольной* группе параметр D2 достоверно возрастает, а в *экспериментальной* снижается. К концу эксперимента в *экспериментальной* группе показатель корреляционной размерности D2 возвращается к фоновым значениям, в то время как в *контрольной* – нет.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют физиологическую значимость слабых электромагнитных полей, излучаемых мобильными телефонами. Эти ЭМП вызывают реакцию центральной нервной системы, при этом тип реакции определяется индивидуальными особенностями человека. Использование миниатюрного ММ-генератора, встроенного в трубку сотового телефона, препятствует развитию негативных реакций коры головного мозга пользователя.

Литература

1. ***Пресман А.С.*** Организация биосферы и ее космические связи – М.:ГЕО-СИНТЕГ, 1997, 239 с.
2. ***Плеханов Г.Ф.*** Основные закономерности низкочастотной электромагнитобиологии – Томск: изво ТГУ, 1990,187 с.
3. ***Tenforde T.*** Interaction of ELF magnetic fields with living matter. Handbook of biological effects of electromagnetic fields./Ed.C.Polk – E Postow.Boca Raton; CRS press Inc. 1986; p.197-225.

4. ***Adey W.R.*** Frequency and power window in tissue interactions with weak electromagnetic fields – Proc. IEEE. 1980; 68(1): 119.
5. ***Чуян Е.Н., Темурьянц Н.А., Московчук О.Б. и др.*** Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ – Симферополь, Издательский центр КГМУ, 2003, 447с.
6. ***Темурьянц Н.А., Владимирский Б.М., Тишкин О.П.*** Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире. Киев:Наукова думка, 1992, 187 с.
7. ***Сидякин В.Г.*** Влияние глобальных экологических факторов на нервную систему – Киев: Наукова думка, 1986, 158 с.
8. ***Лебедева Н.Н.*** Реакции центральной нервной системы человека на электромагнитные поля с различными биотропными параметрами – Автореф. дис. докт. биол.наук, Москва: Ин-т высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 1992, 48 с.
9. ***Лебедева Н.Н.*** Сенсорные и субсенсорные реакции здорового человека на периферическое воздействие низкоинтенсивных ММ-волн – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 1993, №2, с.5-24.
10. ***Kolomytkin O.V. et al.*** High sensetivity of brain receptor system to low intensity microwaves. 2-nd International Scientific Meeting «Microwaves in medicine 1993» - Rome, 1993.
11. ***Pakhomov A.G., Prol H.K., Mathur S.P. et al.*** Frequency and intensity dependence of the Millimeter-wawe radiation effect on isolated nerve function. BEMS. Abstract Book. Eighteenth Annual Meeting – Canada, June 9–14, 1996.
12. ***Холодов Ю.А., Лебедева Н.Н.*** Реакции нервной системы человека на электромагнитные поля – М.: Наука, 1992, 135 с.
13. ***Холодов Ю.А.*** Реакции нервной системы на электромагнитные поля – М.: Наука, 1975, 207 с.
14. ***Лебедева Н.Н., Тарасова О.П.*** Исследование пространственно-временной организации биопотенциалов мозга при периферическом воздействии КВЧ-излучения - В кн.: «ММ-волны нетепловой интенсивности в медицине и биологии» – М.: из-во ИРЭ АН СССР, 1991, т.1, с.187-192.
15. ***Холодов Ю.А., Шишло А.М.*** Электромагнитные поля в нейрофизиологии – М.:Наука, 1979, 168 с.
16. ***Burkhardt M., Spinelli Y. and Kuster N.*** Exposure setup totest the effects on the CNS of wireless communications systems. BEMS. Abstract Book. Eighteenth Annual Meeting. Canada. June 9 - 14, 1996.
17. ***Graham C., Cook M.R., Cohen H.D. et al.*** Dose responce study of human exposure to 60 Hz electric and magnetic fields – Bioelectromagnetics, 1994; 15: 447-463.
18. ***Thuroczy G., Kubinyi G., Nagy N. and Szabo L.D.*** Acute changes in brain electrical activity (EEG) after GSM modulated microwave exposure on rats. BEMS. Abstract Book. Sixteennth Annual Meeting. Denmark. June 12-17, 1994.
19. ***Bell G.B., Marino A.A., Chesson A.L.*** Alterations in brain electrical activity caused by magnetic fields: Detecting the detection process – Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1992; 83: 389-397.
20. ***Bell G.B., Marino A.A., Chesson A.L., Struve F.A.*** Human sensitivity to weak magnetic fields – Lancet. 1991; 338: 1521-1522.
21. ***Селицкий Г.В., Карлов В.А., Сорокина Н.Д.*** Механизмы восприятия человеком магнитных полей – Физиология человека, 1996, т.22, вып.7.

22. ***Levillain D., Picat J.*** Interet de l'analyse spectrale dans l'evaluation des effects sur le rythme alpha des champs magnepulses – Ann. Med. Psychol. 1985; 143:235-254.
23. ***Лысков Е.В.*** Изменение функционального состояния центральной нервной системы человека при комбинированном воздействии постоянного и ультранизкочастотного магнитного поля низкой энергетической плотности: Автореф. Дисс... д-ра мед.наук – М.: Ин-т ВНД и НФ РАН, 1996.
24. ***Lebedeva N.N., Sulimov A.V., Sulimova O.P., Kotrovskaya T.I.*** Cellulur Phone Electromagnetic Field Effects on Bioelectric Activity of Human Brain. – J. "Critical Reviews in Biomedical Engineering", N.-Y., 2000, Vol.28, N1, pp.323-337.
25. ***Lebedeva N.N., Sulimov A.V., Sulimova O.P., Kotrovskaya T.I., Gailus T.*** Investigation of brain potentials in sleeping humans exposed to the electromagnetic field of mobile phones – J. Critical Reviews in Biomedical Engineering", N.-Y., 2001, Vol.29(1), N1, pp.125 -133
26. ***Бецкий О.В., Кислов В.В., Лебедева Н.Н.*** Миллиметровые волны и живые системы – М.: «САЙНС-ПРЕСС», 2004, 271 стр.
27. ***Mann K. and Röschke J.***, REM-suppression induced by digital mobile radio telephone – Wien-Med-Wochenschr., 1996, vol. 146, pp. 13–14.
28. ***Арансон И.С., Рейман А.Н., Шехов В.Г.*** Методы измерения корреляционной размерности в экперименте. Нелинейные волны. Динамика и эволюция – М.:Наука 1989.
29. ***Осовец С.М., Гинсбург Д.А., Гурфинкель В.С. и др.*** Электрическая активность мозга: механизмы и интерпретация. – УФН, 1983, т. 141, № 1.
30. ***Rapp P.E., Zimmerman I.D., Albano A.M., et al.*** Dynamics of spontaneous neural activity in the simian motor cortex: the dimension of chaotic neurons – Phys. Lett. A., 1985, vol. 110(6).
31. ***Skarda Ch.A. and Freeman W.J.*** How brains make chaos in order to make sense of the world, Behav, Brain. Sci., 1987; 10.
32. ***Ефремова Т.М., Куликов М.А., Резвова И.Р.*** Участие нелинейных динамических процессов в формировании высокочастотной ЭЭГ кролика – ЖВНД, 1991, т. 41, № 5.
33. ***Ульбикас Ю.К., Давыдов В.И., Лебедева Н.Н.*** Применение методов хаотической динамики для исследования влияния КВЧ-излучения на биоэлектрическую активность мозга человека – М.: ИРЭ АН СССР, 1991, т.2.

The EHF correction of human EEG reactions under mobile phone electromagnetic field

Betskii O.V., Lebedeva N.N., Kotrovskaya T.I.

The possibility of the EHF correction of cortex bioelectric potentials changes caused by phone electromagnetic exposure is presented in the paper. It was revealed that EHF chip in mobile phone tube has prevented the negative reactions formation of human brain cortex.

коэффициент передне-задней асимметрии составил, в среднем, 0,93 ед., тогда как коэффициент боковой асимметрии близок к единице, и составляет в среднем 0,99-1,01 ед., кроме того, со стороны спины наблюдаются более высокие значения радиоотклика, чем со стороны груди. Наблюдаемое различие, вероятно, имеет своей причиной анатомо-топографические соотношения внутри грудной клетки.

Следующий этап – визуальная оценка результатов диагностики.

На приведенных далее рисунках показаны картины пространственного распределения для здорового добровольца и типичных проявлений патологии грудной клетки по данным ТРФ-топографии. Верхние правый и левые рисунки представляют результаты обследования передней и задней поверхности грудной клетки, соответственно. Нижний правый рисунок представляет результаты обследования левой боковой области, нижний левый – правой (рис. 2).

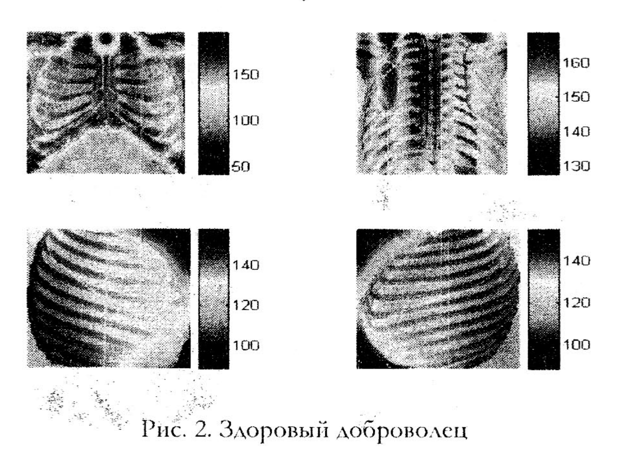


Рис. 2. Здоровый доброволец

В целом картина здорового человека характеризуется равномерным закрашиванием легочных полей, отсутствием очаговых и резко выделяющихся по амплитуде радиоотклика участков. Имеет место симметричность радиоотклика справа и слева. Можно наблюдать описанную асимметрию радиоотклика в передне-заднем направлении (рис. 2).

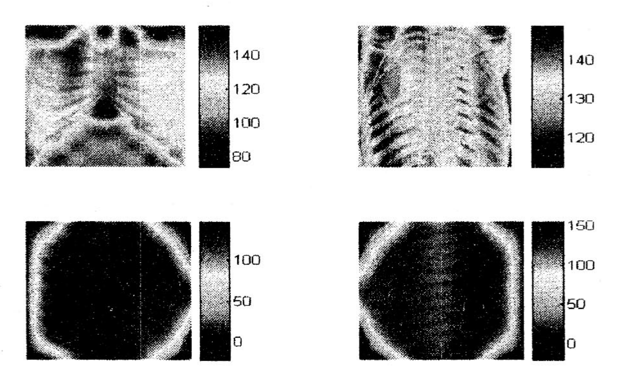


Рис. 3. Воспалительный инфильтрат в левом легком (левосторонняя пневмония 4-5 сегмент)

Цели и задачи

Целью настоящего исследования являлась разработка принципов визуализации и описания результатов ТРФ-топографии как метода диагностики.

Задачами исследования являлись, во-первых, разработка типовой методики обследования пациентов методом ТРФ-топографии, во-вторых, разработка единых форм наглядного отображения диагностических результатов.

При решении данных задач нами применялся системный подход к анализу, широко используемый для решения нетривиальных задач распознавания образов и принятия решений. В нашей работе использовались результаты исследований [8-10], в которых предложена практическая реализация системного подхода применительно к решению задач прогнозирования и принятия решений.

Методика обследования

В процессе разработки методики обследования нами были учтены следующие физико-технические особенности метода резонансно-волновой диагностики:

1. В качестве диагностически значимого параметра используется величина радиоотклика – ТРП в диапазоне СВЧ (1 ±0,025 ГГц) при зондировании обследуемой области низко-интенсивными (~10^1 мкВт/см^2) КВЧ-волнами (65 ГГц);
2. Регистрация проводится приемно-излучающим модулем [2], далее – ПИМ, регистрирующим ТРП с дискретных точек по поверхности исследуемой зоны. Диаметр модуля, определяющий дискретность исследования, составляет 5 см (в последнее время 3 см, возможно сокращение диаметра до 1 см);
3. Время регистрации сигнала с одной точки является критическим параметром аппаратного обеспечения и составляет 10 с (планируется сокращение времени до 1-2 с);
4. Оценка интенсивности радиосигнала происходит интегрально с площади, равной площади приемно-излучающего модуля, и глубины порядка 10-15 см.

В настоящее время разрабатывается ряд направлений освоения диагностического комплекса. В качестве базовой используется описанная ниже схема, являющаяся масштабируемой и легко трансформируемой, что позволяет адаптировать ее к получению информации с любой анатомической области.

Таким образом, учитывая геометрическую форму и размеры ПИМ, время регистрации ТРП в одной точке, а так же необходимость адекватного и максимально возможного сбора информации о распределении ТРП по всей доступной для исследования площади определенной топографической зоны (области), нами была предложена следующая схема регистрации ТРП, применительно к грудной клетке (Рис.1). Предлагаемая схема предусматривает регистрацию ТРП в 53 точках (52 по поверхности грудной клетки и одной точки, лежащей вне ее).

Особенностью применяемой методики обследования является регистрация ТРП в «удаленной» точке, представляющую собой точку, расположенную за границами обследуемой топографической зоны («очага»). Для удобства нами была выбрана точка на левой ладони.

ботать унифицированную методику обследования пациентов с помощью программно-аппаратного комплекса ТРФ-топограф.

2. Унифицированная методика регистрации позволяет получить графическое изображение распределения активности процессов по обследуемой области.

Литература

1. ***Петросян В.И., Громов М.С., Власкин С.В., Благодаров А.В.*** Транс-резонансная функциональная топография. Биофизическое обоснование. – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2003, №1 (29), с. 23-26.
2. ***Петросян В.И., Дубовицкий С.А., Власкин С.В., Благодаров А.В., Мельников А.Н.*** Биохимические механизмы взаимодействия транс-резонансных радиоволн с водными и биологическими средами – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2005, №1 (37), с. 7-17.
3. ***Петросян В.И., Майбородин А.В., Дубовицкий С.А., Власкин С.В., Благодаров А.В., Мельников А.Н.*** Резонансные свойства и структура воды – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2005, №1 (37), с. 18-31.
4. ***Терехов И.В., Петросян В.И, Никитина Е.Б., Плохов В.Н., Громов М.С., и др.*** Компьютерный анализ в ТРФ топографии для дифференциации и локализации очагов патологии в маммологии и пульмонологии – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2005, №1 (37), с. 56-66.
5. ***Петросян В.И., Громов М.С., Терехов И.В., Никитина Е.Б. и др.*** Разработка и освоение программно-аппаратного комплекса функциональной диагностики «Транс-резонансный функциональный топограф» (ТРФ-топограф) – Сборник докладов 13 Российского симпозиума с международным участием «Миллиметровые волны в медицине и биологии», М.: 2003, с. 181-183.
6. ***Бакуткин В.В., Киричук В.Ф., Петросян В.И., Папенко Е.Ю.*** Использование волн ММ-диапазона в диагностике постхирургических передних увеитов – Миллиметровые волны в медицине и биологии, 2004, №4 (36), с. 52-58.

The functional visualization of results in trance-resonant functional topography

Terekhov I. V., Petrosyan V.I, Gromov M.S.,Nikitina E.B., Dubovitskij S.A., Vlaskin S. V.

It has been worked out the problem of visualization and the method of diagnostics results surfaces mapping in trance-resonant functional topography. The examples of the visualization are presented in the paper. The close relation of activity allocation with processes in thorax is shown.

реберной дуги при пяти вертикальных перемещениях ПИМ на передней поверхности, уровня 11 ребра (10 межреберье) по задней и 6 ребра (7 межреберья) по средней подмышечной линии. При необходимости более детального изучения распределения ТРП по выбранной зоне, благодаря графической маркировке сторон приемного модуля, возможна установка датчика с шагом, кратным ½ диаметра ПИМ, с соответствующим увеличением точек регистрации.

Результатом данного подхода является уменьшение случайных погрешностей, связанных с перемещениями приемно-излучающего модуля, и достигается достаточное для математической обработки качество результатов исследования. Предлагаемая методика обследования и представления результатов является устойчивой к случайным погрешностям измерения и слабо привязана к техническим особенностям конкретного диагностического комплекса.

Качественная диагностика патологических состояний требует использования в процессе анализа результатов диагностики статистико-визуальных критериев.

Картина пространственного распределения ТРП по поверхности конкретной области (зоны) представляет собой «радиофизический образ» процессов, протекающих в организме. Представление результатов измерений ТРП в виде графического изображения позволяет использовать для оценки результатов диагностики самый совершенный аналитический механизм – зрительный анализатор человека, врача-диагноста. Для получения графического представления результатов диагностики мы производим перевод величины радиоотклика в цветовое представление, преобразуя значение радиоотклика в оттенки true color.

Реализованный нами подход к визуализационному представлению результатов обследования методом ТРФТ основан на топографо-анатомическом принципе. Суть его заключается в проецировании цветовой карты на конкретные анатомические ориентиры, по которым производится обследование и к которым привязана схема регистрации.

С целью удобства и обеспечения функциональности нами был создан графический интерфейс, позволяющий упростить работу по визуализации, анализу и оформлению результатов диагностики.

Результаты

На первом этапе оценки полученных результатов обследования мы применяем статистические характеристики. В соответствии со схемой регистрации и анатомического принципа диагностики в процессе анализа производится разделение массива измерений на составляющие элементы. Мы выделяем измерения с передней поверхности грудной клетки, задней поверхности, и боковых поверхностей. Таким образом, имеем четыре набора измерений, каждый из которых подвергается математическому анализу с вычислением статистических критериев, таких как: среднее арифметическое, доверительный интервал средних значений, стандартное отклонение, дисперсия, суммарное значение всех элементов. Затем рассчитываются показатели соотношения между симметричными элементами (коэффициент переднее-задней и боковой симметричности). Для результатов динамического обследования определяется коэффициент регресса, определяемый как стандартизированная сумма квадратов разностей между одноименными точками двух отстоящих по времени измерений одного пациента. В наших исследованиях была выявлена асимметричность радиоотклика у здоровых лиц в передне-заднем направлении. Так,

но и химических взаимодействий [12]. Диффузия является выражением физического взаимодействия NO с H_2O. Химическое же взаимодействие при растворении веществ осуществляется или за счёт донорно-акцепторных (ковалентных) связей, или в результате образования водородных связей. Первый из этих типов взаимодействия оксида азота с водой нереален, т.к. не сопровождается образованием нового вещества. Поэтому **химическое взаимодействие NO с H_2O может осуществляться только посредством образования водородной связи** (•••), как известно [12], закономерно возникающей в соединениях типа $Э_A$ – H ••• $Э_B$ между атомами $Э_A$ и $Э_B$ с большой (как у атомов азота и кислорода) электроотрицательностью. Но при образовании на основе водородной связи комплекса $Э_A$ – H ••• $Э_B$, вращения компонентов (молекул $Э_A$ – H и $Э_B$) этого комплекса исчезают и появляются три-шесть новых колебаний новой частицы $Э_A$ – H ••• $Э_B$ [13]. Следовательно, **молекулы NO, растворённые в клеточной воде, не имеют вращательного спектра и не способны вращаться при поглощении ЭМИ** с частотами вращательного спектра газообразного оксида азота!!!

Известно, что ЭМИ частотой 150 ГГц способно нормализовывать вязкость крови и деформируемость эритроцитов [14] так же, как и ЭМИ с частотами порядка 42,2 ГГц и 53,5 ГГц [15, 16]. По-видимому, терапевтические эффекты биодействия ЭМИ с частотами 150 ГГц, 42 ГГц и 53 ГГц (равно как 240 ГГц и 61,2 ГГц) имеют один и тот же генез. Установлено, что низкоэнергетические КВЧ-излучения с применяемыми в КВЧ-терапии частотами (42,2 ГГц; 53,5 ГГц; 61,2 ГГц) вызывают перестройку электронной структуры молекул воды, в т.ч. и без изменения пространственной сетки её водородных связей [17]. Наличие на внешних орбиталях неспаренных электронов, создающих нескомпенсированные магнитные моменты, придаёт молекулам NO и O_2 парамагнитные свойства [18]. При интеграции (растворении) в пространственную сетку водородных связей воды таких молекул, магнитные силы спинов их неспаренных электронов способны взаимодействовать с магнитными моментами протонов. В подобной магнитной системе внешнее высокочастотное поле может возбуждать относительные колебания спинов, называемые **спиновыми волнами** [19]. Периодическое изменение ориентации спина гидратированной молекулы O_2 способно инициировать волноообразную динамику спинов протонов пространственной сетки водородных связей [20]. Граничная частота спиновых волн составляет порядка 10^{10} – 10^{11} Гц (десятки – сотни ГГц) [21], они имеют квантовую природу [22] и возбуждаются на основе механизма спин-волнового резонанса [19]. Это значит, что спиновые волны могут возбуждаться электромагнитными излучениями *определённых* длин волн, относящихся к миллиметровому и субмиллиметровому (до 1000 ГГц) диапазонам. Количество таких длин волн должно соответствовать, как минимум, числу линий вращательных спектров *разновидностей* молекул-радикалов, растворённых в водной фазе участка биосистемы, подвергаемого электромагнитному воздействию. Излучения таких частот могут быть действенными в биожидкостях, содержащих молекулы-радикалы типа оксида азота, кислорода или какой-либо из активных форм последнего.

В КВЧ-терапии относительно давно и с успехом применяется ЭМИ частотой 61,2 ГГц (λ=4,9 мм), совпадающей с одной из линий вращательного спектра молекул *атмосферного* O_2. В настоящее время изучается перспектива клинического применения ЭМИ с

Обращает на себя внимание наличие асимметрии (рис. 3) – на передней поверхности можно наблюдать значительное понижение величины радиоотклика в левом передне-боковом отделе грудной клетки, со стороны спины имеет место относительное (в сравне-нии с симметричным участком) повышение амплитуды радиоотклика в левом боковом отделе (задняя подмышечная линия и лопаточная линия задней поверхности грудной клетки) карты. На левой боковой проекции можно наблюдать значительное повышение значений радиоотклика, как в сравнении с передней, так и с правой боковой поверхностями грудной клетки. Данные радиофизические изменения могут являться проявлениями воспалительного инфильтрата у пациента с острой левосторонней пневмонией (рис. 3).

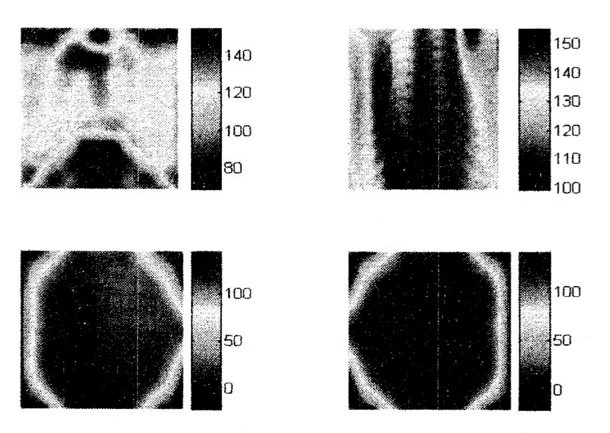


Рис. 4. Хроническая сердечная недостаточность, застой в малом кругу кровообращения

На рис. 4 представлен результат обследования пациента с ХСН, недостаточностью кровообращения IIа степени, выраженными застойными явлениями в малом кругу кровообращения. Выделяется значительная асимметрия радиоотклика в передне-заднем направлении, коэффициент асимметрии достигает 0,83. Видимая картина характеризуется понижением величины радиоотклика с передней поверхности и увеличением ее по задней. Боковые поверхности представляются сравнительно симметричными. На фоне «пониженной» амплитуды радиоотклика на передней поверхности, в правом и левом нижних углах карты, соответствующих реберно-диафрагмальным синусам отмечаются участки повышенных значений ТРП.

Таким образом, на представленных изображениях продемонстрированы качественные различия воспалительной и невоспалительной патологии органов грудной клетки по данным транс-резонансной функциональной топографии.

Использование модификаций предлагаемой методики применительно другим топографическим зонам и областям не представляет значительных затруднений, схему регистрации можно адаптировать к решению любых задач, где применим метод ТРФ-топографии.

Выводы:

1. Оценка и учет ограничений и технических особенностей метода ТРФ-топографии позволили разра-

терапии ран и трофических язв – М.: Издательский дом "Эко", 2002.
8. ***Некрасов Б.В.*** Основы общей химии – М.: Химия, 1974.
9. ***Лёви А., Сикевиц Ф.*** Структура и функции клетки (Глава IV) – М.: Мир, 1971.
10. ***Хомченко Г.П.*** Химия для поступающих в вузы – М.: высшая школа, 1994.
11. ***Улащик В.С.*** Вода – ключевая молекула в действии лечебных физических факторов – Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры, №1, 2002 г., с. 3-9.
12. Общая химия: биофизическая химия, химия биогенных элементов (учебник для студентов высших учебных заведений) – М.: Высшая школа, 1993.
13. ***Иоганесян А.В.*** ИК-спектроскопия и определние энергии водородной связи (с. 115) – Водородная связь, – Под ред. Соколова Н.Д., М.: Наука, 1981.
14. ***Киричук В.Ф., Антипова О.Н. и др.*** Нормализация показателей реологии крови КВЧ-облучением на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота – Миллиметровые волны в биологии и медицине, №2 (34), 2004 г., с. 41-48.
15. ***Киричук В.Ф., Суворов С.А.*** Нарушения реологических свойств крови при хроническом простатите и их коррекция электромагнитным излучением милиметрового диапазона – Миллиметровые волны в биологии и медицине, №4 (28), 2002 г., с. 44-49.
16. ***Логинов В.В., Русяев В.Ф., Туманянц Е.Н.*** Влияние электромагнитного излучения КВЧ на эритроциты человека (in-vitro) – Миллиметровые волны в биологии и медицине, №1 (13), 1999 г., с. 17-21.
17. ***Гапочка Л.Д., Гапочка М.П., Королёв А.Ф., Рощин А.В., Сысоев Н.Н., Сухоруков А.П.*** Механизмы функционирования водных биосенсоров электромагнитного излучения – Биомедицинская радиоэлектроника, 2000 г., № 3, с. 48-55.
18. ***Парселл Э.*** Берклеевский курс физики, том II (Электричество и магнетизм) – Пер. с англ., М.: Наука, 1971 г.
19. ***Ивановский В.И., Черникова Л.А.*** Физика магнитных явлений, Семинары – Изд-во МГУ, 1981.
20. ***Захаров С.Д., Иванов А.В., Вольф Е.Б., Данилов В.П., Мурина Т.М., Нгуен К.Т., Новиков Е.Г., Панасенко Н.А., Перов С.Н., Скопинов С.А., Тимофеев Ю.П.*** Структурные перестройки в водной фазе клеточных суспензий белковых растворов при светокислородном эффекте – Квантовая электроника, 2003 г., № 33 (2), с. 149-162.
21. ***Кулагин Н.А., Свиридов Д.Т.*** Методы расчёта электронных структур свободных и примесных ионов – М.: Наука, 1986.
22. ***Киттель Ч.*** Введение в физику твёрдого тела – М.: Наука, 1978.

The biological specificity of the rotary spectrums and the uncompensated magnetic moments of biologically active molecules

Kovalev A. A.

The point of view on the significance of nitric and oxygen oxides rotation spectrums for the biological efficacy of millimeter waves is corrected. The hypothesis on EHF and submillimeter (up to 1000 GHz) ranges biological effects realized by the excitation of spin waves in molecular radicals aqueous solutions is presented in the paper.

О биотропности вращательных спектров и нескомпенсированных магнитных моментов биологически активных молекул



Ковалёв А.А.

областная больница им. Бурденко, г. Пенза

Скорректирована точка зрения о значимости вращательных спектров оксида азота и кислорода для биодейственности миллиметровых радиоволн. Представлена гипотеза о реализуемости эффектов биодействия ЭМИ миллиметрового и субмиллиметрового (до 1000 ГГц) диапазонов возбуждением спиновых волн в водных растворах молекулярных радикалов.

В настоящее время довольно интенсивно исследуется проблема терапевтической эффективности биовоздействия электромагнитными излучениями (ЭМИ), частоты которых соответствуют молекулярным спектрам излучения/поглощения ряда биологически активных веществ. В частности, установлена биодейственность ЭМИ с частотами 150 ГГц (λ=2 мм) и 240 ГГц (λ=1,25 мм), относящимися к КВЧ-диапазону (30-300 ГГц, или порядка 10^{10}-10^{11} Гц) [1-4]. Данные частоты соответствуют линиям вращательного спектра кинетики молекул оксида азота (NO) *в атмосферном воздухе* [5]. Это обстоятельство и послужило основой известного представления о том, что эффекты биовоздействия излучений с частотами 150 ГГц и 240 ГГц обусловлены интенсификацией вращательных движений и повышением реакционной способности молекул эндогенного NO [6]. Однако имеются основания не согласиться с такой точкой зрения.

Дело в том, что атмосферный (газообразный) NO существенно отличен от NO, содержащегося в биологических тканях. В организме молекулы оксида азота синтезируются клеточными ферментами (NO-синтазами) и **диффундируют** из клеток-депо в клетки-мишени [7]. Данное обстоятельство свидетельствует о существовании биогенного NO в водной фазе биотканей. Известно, что оксид азота, хотя и в небольшой степени, но растворяется в воде: в обычных условиях 100 объёмов воды растворяют около 7 объёмов NO (растворимость кислорода ещё меньше, составляя 2 объёма O_2 в 100 объёмах воды) [8]. В одной клетке в секунду максимально может продуцироваться порядка *10^7 молекул NO* [7]. Учитывая, что в самой мелкой (бактериальной) клетке содержится порядка 3 x 10^{-14} г сухового вещества при 75 %-ном содержании (т.е. порядка 10^{-13} г, или 10^{-16} кг) воды [9], а масса одной молекулы воды составляет 10^{-26} кг [10], в одной биоклетке должно содержаться не менее *10^{13} молекул H_2O*. Следовательно, при максимально интенсивной продукции NO в клетке, количество молекул NO будет меньше числа молекул H_2O не менее чем в миллион раз. Очевидно, что весь оксид азота, образующийся в клетке в физиологических условиях, должен полностью растворяться в свободной водной фракции (имеющейся и в составе мембран [11]) биоклетки. В соответствии с современными представлениями, растворение – физико-химический процесс, осуществляемый посредством не только физических,

частотами (150 ГГц и 240 ГГц), совпадающими с линиями вращательного спектра *атмосферного* NO. При растворении в водной фазе биосистемы молекулы O_2 и NO утрачивают вращательную активность, но сохраненяют способность поглощать ЭМИ с частотами своего вращательного спектра. Поэтому биодейственность ЭМИ определённых длин волн *всего* ММ- и длинноволновой части (до 10^{12} Гц) субММ-диапазонов не может быть обусловлена усилением вращательной активности биологически активных молекул, а определяется какими-то механизмами иного рода. Наиболее вероятно, что к числу последних относятся туннельные переходы в пространственной сетке водородных связей [17] и **преобразование энергии ЭМИ в поток магнитного порядка (спиновых волн) от растворённых биологически активных молекул-радикалов на гидратированный комплекс клеточных и внеклеточных биополимеров (протеинов и нуклеиновых кислот)**. Очевидно, что на сегодняшний день отсутствуют достаточные основания утверждать различие механизмов биодейственности ММ-излучений с "традиционными" (42,2 ГГц; 53,3 ГГц; 61,2 ГГц) и "новыми" (150 ГГц; 240 ГГц) частотами.

🕮 Литература

1. ***Киричук В.Ф., Малинова Л.И., Майбородин А.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д.*** Гемореология больных стабильной стенокардией. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2003 г., №2, с. 4-16.
2. ***Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.*** Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: "Терагерцовая терапия" и "Терагерцовая диагностика" – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2003 г., №12, с. 3-6.
3. ***Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Майбородин А.В. и др.*** Эффект влияния излучения терагерцового молекулярного спектра оксида азота на частоте 240 ГГц на процесс активации и агрегации тромбоцитов больных нестабильной стенокардией – Миллиметровые волны в биологии и медицине, 2004, № 2 (34), с. 35-40.
4. ***Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Мамонтова Н.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д., Майбородин А.В., Бецкий О.В.*** Влияние терагерцовых волн на частоте оксида азота, находящихся в скрещенных магнитном и электрическом полях, на реологические свойства крови больных нестабильной стенокардией – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2005 г., №6, с. 34-39.
5. ***Валитов Р.А., Дюбко С.Ф., Камышин В.В.*** Техника субмиллиметровых волн – М.: Советское радио, 1969.
6. ***Бецкий О.В., Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Лебедева Н.Н., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.*** Перспектива развития терагерцовых биомедицинских технологий – Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2004 г., №6.
7. ***Толстых П.И., Клебанов Г.И., Шехтер А.Б., Толстых М.П.*** Антиоксиданты и лазерное излучение в

☞ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА "МИЛЛИМЕТРОВЫЕ ВОЛНЫ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ"

1. К публикации принимаются материалы, не предназначенные для публикации в других изданиях.
2. Статьи представляются в виде файлов форматов *Word6, Word7 (*.doc)* на дискетах любой емкости с распечаткой в 1,5 интервала между строками (2 экз.). Их следует набирать в следующем порядке:

   название статьи;

   краткие сведения об авторах, включающие фамилию, имя, отчество и место работы,

   аннотация;

   текст статьи;

   литература;

   название, фамилии авторов и аннотация на английском языке.
3. Иллюстрации к статьям выполняются в виде отдельных файлов **форматов *Word6, Word7 (*.doc)*** и представляются на отдельных листах в двух экземплярах *(допускаются только черно-белые).* На обороте каждого листа указываются название статьи, фамилии авторов и номер иллюстрации.

   Рисунки выполняются в соответствии со следующими требованиями:

   выбирать по возможности наиболее мелкий масштаб изображения (при условии читаемости);

   буквенные и цифровые обозначения на рисунках по начертанию и размеру давать в соответствии с обозначениями в тексте статьи (см. образцы начертания символов в журнале);

   размер рисунка — не более 15×20 см, желательно в портретной ориентации;

   выносить текстовую информацию из рисунка в текст статьи или подрисуночные подписи (см.п.4).

   Не допускается включение иллюстраций в файл с текстом статьи!
4. Все иллюстрации должны сопровождаться подрисуночными подписями (не повторяющими фразы-ссылки на рисунки в тексте), включающими в себя название иллюстрации и, при необходимости, условные обозначения. Подрисуночные подписи включаются в текст статьи в виде отдельных абзацев (Рис.1,2 ... .), расположенных в предполагаемых местах размещения иллюстраций.
5. Термины и определения, единицы физических величин, употребляемые в статье, должны соответствовать действующим ГОСТам.
6. Буквы в формулах необходимо размечать карандашом в первом экземпляре по следующим правилам:

   прописные и строчные буквы, различающиеся только своими размерами, подчеркиваются двумя чертами: прописные — снизу, строчные — сверху. Нуль не подчеркивается;

   греческие буквы подчеркиваются красным, векторы — синим (стрелки не употребляются), а матрицы — зеленым цветом;

   латинские буквы подчеркиваются волнистой чертой снизу;

   употребление рукописных, готических и русских букв, а также символов следует оговаривать на полях рукописи;

   индексы и показатели степени следует отчеркивать дугами, направленными вниз или вверх соответственно для нижних и верхних индексов. Необходимо четко различать в индексах написание запятой, штриха и единицы.
7. Формулы в тексте следует нумеровать в круглых скобках (например, (2)), литературные ссылки в прямых — [2], подстрочные замечания отмечаются звездочками *.
8. При оформлении списка используемой литературы обязательно следует указывать авторов и название работы, источник, издательство, год издания, страницы.
9. На последней странице рукописи должны быть подписи всех авторов. Служебные и домашние адреса авторов с обязательным указанием почтового индекса и номеров телефонов печатаются на отдельной странице.
10. Редакция не ставит в известность авторов об изменениях и сокращениях рукописи, имеющих редакционный характер и не затрагивающих принципиальных вопросов.

Для оперативной работы редакции просим указывать в сведениях об авторах адрес Вашей электронной почты. Наш адрес E-mail: ehf@cplire.ru

Цена договорная

Индекс 47816